



Središnja medicinska knjižnica

Degoricija , Vesna (2004) *Uloga sekundarnog hiperaldosteronizma i atrijskog natriuretskog peptida u održavanju ravnoteže soli i ishodu bolesti u cirozi jetre. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.*

<http://medlib.mef.hr/348>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

Vesna Degoricija

ULOGA SEKUNDARNOG HIPERALDOSTERONIZMA I ATRIJSKOG
NATRIURETSKOG PEPTIDA U ODRŽAVANJU RAVNOTEŽE SOLI I
ISHODU BOLESTI U CIROZI JETRE

Disertacija

Zagreb, siječanj 2004.

Rad je izrađen u: Kliničkoj bolnici Medicinskog i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu "Sestre milosrdnice", Vinogradska cesta 29, Zagreb
Zavodu za urgentnu medicinu i Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti

Voditelj rada: prof.dr.sc. Vanja Zjačić–Rotkvić

Broj rada: _____

Assessment of prognosis in advanced liver disease: to score or to measure, that's the question.

Bircher J
Hepatology 1986;6:1036.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	NEUROHUMORALNA KONTROLA NASTANKA ASCITESA U CIROZI JETRE	1
1.2.	UTJECAJ LIJEČENJA ASCITESA NA RAVNOTEŽU SOLI I ISHOD BOLESTI U CIROZI JETRE	3
2.	PROGNOZA ISHODA BOLESTI U CIROZI JETRE	5
2.1.	ČIMBENICI S PROGNOСТИČKOM VRIJEDNOSTI ISHODA BOLESTI U CIROZI JETRE	5
2.2.	PROGNOСТИČKA VRIJEDNOST CHILD-PUGH KLASIFIKACIJE U CIROZI JETRE	8
2.3.	ČIMBENICI S PROGNOСТИČKOM VRIJEDNOSTI ISHODA BOLESTI U CIROZI JETRE S ASCITESOM	11
3.	NEUROHUMORALNA KONTROLA RAVNOTEŽE SOLI U TIJELU	14
3.1.	RAVNOTEŽA VODE I SOLI U TIJELU	14
3.2.	DNEVNE FIZIOLOŠKE VARIJACIJE UNOSA I IZLUČIVANJA SOLI BUBREZIMA	15
3.3.	ULOGA RENIN-ANGIOTENZIN KASKADE U ODRŽAVANJU RAVNOTEŽE SOLI U TIJELU	17
3.4.	ULOGA ALDOSTERONA U ODRŽAVANJU RAVNOTEŽE SOLI U TIJELU	20
3.5.	NATRIURETIČKI HORMONI	23
3.6.	ULOGA ATRIJSKOG NATRIURETIČKOG PEPTIDA U ODRŽAVANJU RAVNOTEŽE SOLI U TIJELU	24
4.	NEUROHUMORALNA KONTROLA RAVNOTEŽE SOLI U CIROZI JETRE	28
4.1.	RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SUSTAV U CIROZI JETRE BEZ ASCITESA	28
4.2.	RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SUSTAV U CIROZI JETRE S ASCITESOM	30
4.3.	ATRIJSKI NATRIURETIČKI PEPTID U CIROZI JETRE BEZ ASCITESA	32
4.4.	ATRIJSKI NATRIURETIČKI PEPTID U CIROZI JETRE S ASCITESOM	33
4.5.	UTJECAJ LIJEČENJA ASCITESA NA NEUROHUMORALNU KONTROLU RAVNOTEŽE SOLI U CIROZI JETRE	36
4.5.1.	MIROVANJE	36
4.5.2.	SMANJENJE UNOSA SOLI HRANOM	38
4.5.3.	DIURETICI	38
4.5.4.	PARACENTEZA	39
4.5.5.	NADOKNADA CIRKULIRAJUĆEG VOLUMENA INFUZIJOM HUMANOG ALBUMINA ILI OTOPINOM KOLOIDA	42
5.	POSTAVKE I CILJ ISTRAŽIVANJA	44
5.1.	POSTAVKE ISTRAŽIVANJA	44
5.2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	45
6.	BOLESNICI I METODE	46
6.1.	BOLESNICI	46
6.2.	PLAN ISTRAŽIVANJA I METODE	48
6.3.	STATISTIČKA OBRADA	56
7.	REZULTATI	57
7.1.	EPIDEMIOLOŠKI I KLINIČKI POKAZATELJI NA POČETKU STUDIJE	57
7.2.	ANALIZA PROGNOСТИČKE VALJANOSTI BAZALNIH POKAZATELJA DUGOROČNOG ISHODA BOLESTI	59
7.3.	ANALIZA PROGNOСТИČKE VALJANOSTI BAZALNIH I KONTROLNIH POKAZATELJA KRATKOROČNOG ISHODA BOLESTI	63
7.4.	UTJECAJ SEKUNDARNOG HIPERALDOSTERONIZMA I ATRIJSKOG NATRIURETIČKOG PEPTIDA NA ISHOD BOLESTI U CIROZI JETRE S ASCITESOM	67
7.5.	MULTIVARIJATNA ANALIZA PROGNOСТИČKE VALJANOSTI BAZALNIH I KONTROLNIH POKAZATELJA KRATKOROČNOG ISHODA BOLESTI	72
7.6.	ULOGA SEKUNDARNOG HIPERALDOSTERONIZMA I ATRIJSKOG NATRIURETIČKOG PEPTIDA U ODRŽAVANJU RAVNOTEŽE SOLI U CIROZI JETRE S ASCITESOM	74
7.6.1.	BAZALNE I KONTROLNE VRIJEDNOSTI RENINSKE AKTIVNOSTI PLAZME I PLAZMATSKIH KONCENTRACIJA ALDOSTERONA I ATRIJSKOG NATRIURETIČKOG PEPTIDA	74
7.6.2.	RENIN-ALDOSTERON OS	81
7.6.3.	POVEZANOST IZMEĐU AKTIVNOSTI NEUROHUMORALNOG SUSTAVA I GLOMERULARNE FILTRACIJE	84
7.6.4.	POVEZANOST IZMEĐU AKTIVNOSTI NEUROHUMORALNOG SUSTAVA I PROMETA VODE BUBREZIMA	91
7.6.5.	POVEZANOST IZMEĐU VOLUMENA URINA I PROMETA NATRIJA I KALJA BUBREZIMA	94
7.6.6.	UČINAK ALDOSTERONA NA DISTALNI KANALIĆ NEFRONA	100
7.6.7.	UČINAK ATRIJSKOG NATRIURETIČKOG PEPTIDA NA DISTALNI KANALIĆ NEFRONA	103

7.7.	UTJECAJ NAČINA LIJEČENJA ASCITESA NA DNEVNU I UKUPNU BILANCU NATRIJA	104
7.8.	ANALIZA KOMPLIKACIJA LIJEČENJA	107
8.	RASPRAVA	108
8.1.	UTJECAJ STAVA LIJEČNIKA I NOVIH SPOZNAJA O BOLESTIMA NA LIJEČENJE	108
8.2.	EPIDEMIOLOŠKI I KLINIČKI POKAZATELJI NA POČETKU STUDIJE	114
8.3.	ANALIZA PROGNOСТИČKE VALJANOSTI BAZALNIH POKAZATELJA DUGOROČNOG ISHODA BOLESTI	116
8.4.	ANALIZA PROGNOСТИČKE VALJANOSTI BAZALNIH I KONTROLNIH POKAZATELJA KRATKOROČNOG ISHODA BOLESTI	119
8.5.	UTJECAJ SEKUNDARNOG HIPERALDOSTERONIZMA I ATRIJSKOG NATRIURETIČKOG PEPTIDA NA ISHOD BOLESTI U CIROZI JETRE S ASCITESOM	120
8.6.	MULTIVARIJATNA ANALIZA PROGNOСТИČKE VALJANOSTI BAZALNIH I KONTROLNIH POKAZATELJA KRATKOROČNOG ISHODA BOLESTI	121
8.7.	ULOGA SEKUNDARNOG HIPERALDOSTERONIZMA I ATRIJSKOG NATRIURETIČKOG PEPTIDA U ODRŽAVANJU RAVNOTEŽE SOLI U CIROZI JETRE S ASCITESOM	124
8.7.1.	BAZALNE I KONTROLNE VRIJEDNOSTI RAP I PLAZMATSKIH KONCENTRACIJA ALDOSTERONA I ANP-a	124
8.7.2.	RENIN ALDOSTERON OS	131
8.7.3.	POVEZANOST IZMEĐU AKTIVNOSTI NEUROHUMORALNOG SUSTAVA I GLOMERULARNE FILTRACIJE	132
8.7.4.	POVEZANOST IZMEĐU AKTIVNOSTI NEUROHUMORALNOG SUSTAVA I PROMETA VODE BUBREZIMA	134
8.7.5.	POVEZANOST IZMEĐU VOLUMENA URINA I PROMETA NATRIJA I KALIJA BUBREZIMA	135
8.7.6.	UČINAK ALDOSTERONA NA DISTALNI KANALIĆ NEFRONA	137
8.7.7.	UČINAK ATRIJSKOG NATRIURETIČKOG PEPTIDA NA DISTALNI KANALIĆ NEFRONA	139
8.8.	UTJECAJ NAČINA LIJEČENJA ASCITESA NA DNEVNU I UKUPNU BILANCU NATRIJA	143
8.9.	ANALIZA KOMPLIKACIJA LIJEČENJA	144
9.	ZAKLJUČCI	146
10.	SAŽETAK	153
11.	SUMMARY	156
12.	LITERATURA	158
13.	PRILOZI	171
13.1.	TABLICA NORMALNIH VRIJEDNOSTI LABORATORIJSKIH POKAZATELJA	171
13.2.	TABLICA NORMALNIH VRIJEDNOSTI KLINIČKIH POKAZATELJA	172
13.3.	POPIS UPOTREBLJENIH KRATICA	173
13.4.	POPIS UPOTREBLJENIH FORMULA	175
13.5.	POPIS SLIKA	179
13.6.	POPIS TABLICA	181
14.	ŽIVOTOPIS	183

1. UVOD

1.1. Neurohumoralna kontrola nastanka ascitesa u cirozi jetre

Iako je uz brojna pokusna i klinička istraživanja posljednjih dvadesetak godina znatno povećana razina znanja o patogenezi, patofiziologiji i liječenju ascitesa, od svih kliničkih oblika "vodene bolesti", zadržavanja vode i soli bubrežima, ascites je i dalje najteži terapijski problem. Prognoza preživljenja bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom povezana je s težinom i komplikacijama osnovne bolesti i ascitesom i njegovim liječenjem.^{1,2}

Nastanak ascitesa posljedica je niza hemodinamskih i neurohumoralnih zbivanja uslijed sistemne i splanhničke vazodilatacije u prirodnom tijeku ciroze jetre.³ U objašnjenju nastanka ascitesa, teorija arteriolarne vazodilatacije³ ujedinjuje pretpostavke ranije suprostavljenih teorija o smanjenju efektivnog volumena^{4,5} i prelijevanja.⁶ Portalna hipertenzija je podražaj za lučenje endogenog vazodilatatora, dušikovog oksida (NO) i nastanak arteriolarne vazodilatacije splanhničke i sistemne cirkulacije.⁷ Vazodilatacija pokreće tjelesni neurohumoralni odgovor koji teži vazokonstrikciji. Paradoksalna je činjenica da se taj neurohumoralni model, karakterističan za hipovolemiju,⁸ javlja u cirozi jetre koja je hipervolumno stanje s hiperdinamskom cirkulacijom,^{8,9} najvjerojatnije zbog greške prirode u programiranju tjelesnih volumnih receptora. Tijelo ima izuzetno osjetljive mehanizme otkrivanja i kontrole tlaka popunjenosti žila i osmolalnosti. Sposobnost tijela da otkriva promjene u intravaskularnom volumnom statusu (naročito prepunjenosti žilnog bazena) je ograničena i vezana za volumne receptore koji su odgovorni za paradoksalnu aktivaciju vazokonstriktornih i antinatriuretskih neurohumoralnih sustava tipičnih za hipovolemiju (renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) sustav, antidiuretski hormon (ADH), simpatički živčani sustav i kateholamini) u uvjetima volumne prepunjenosti žilnog bazena u cirozi jetre.^{7,10} Rezultat je daljnje zadržavanje natrija i vode bubrežima, stvaranje ascitesa i edema.

Zadržavanje natrija bubrežima je *condicio sine qua non* u cirozi jetre s ascitesom, a uzrokovan je sekundarnim, hiperreninemičkim hiperaldosteronizmom i manjkavim kontraregulatornim učinkom atrijskog natriuretičkog peptida (ANP-a).¹⁰ Ciroza jetre s ascitesom, kongestivno zatajenje srca i nefrotski sindrom, zbog poremećene raspodjele suviška natrija, praćene su sekundarnim hiperaldosteronizmom, uz popratnu kaliuriju, prisutvo edema, odsutnost hipertenzije i izrazito pogoršanje edema i ascitesa (u slučaju ciroze jetre) nakon povećanog unosa soli.^{11,12}

Plazmatska koncentracija aldosterona je normalna u bolesnika sa cirozom jetre bez ascitesa,¹³ a povišena u većine bolesnika s ascitesom i obrnuto je srazmjerna s natriurezom.¹⁴ Primjena spironolaktona, antagonista aldosterona u distalnim i sabirnim kanalićima nefrona, povećava natriurezu u većine cirotičara s ascitesom.¹⁴ Treći, izravan dokaz za povezanost sekundarnog hiperaldosteronizma, zadržavanja natrija bubrežima i stvaranja ascitesa, je rad Liebermana iz 1970. godine, kojim je pokazao da nakon peroralne primjene mineralokortikoida 9- α -fluorokortizona dolazi do zadržavanja natrija bubrežima i stvaranja ascitesa u prije toga kompenziranih bolesnika.⁶

Neki bolesnici s ascitesom imaju fiziološke vrijednosti aldosterona u krvi. Opisani su i bolesnici kod kojih je zadržavanje natrija bubrežima zaostalo i nakon snižavanja plazmatske koncentracije aldosterona na fiziološke vrijednosti,¹⁵ što dokazuje da je sekundarni hiperaldosteronizam samo jedan od čimbenika u patogenezi zadržavanja natrija bubrežima i nastanka ascitesa. Iako se renin i aldosteron uglavnom metaboliziraju u jetri, nedostatna funkcija jetre u razgradnim procesima ima malu i zanemarivu ulogu u hipereninemiji i sekundarnom hiperaldosteronizmu u cirotičara s ascitesom, a možda tek nešto izraženiju u klirensu aldosterona u bolesnika s vrlo visokim plazmatskim koncentracijama.¹⁶ U cirotičara s ascitesom stupanj aktivnosti RAA sustava obrnuto je srazmjeran veličini bubrežnog protoka krvi i glomerularnoj filtraciji.¹⁵

ANP, odnosno njegova biološki aktivna plazmatska koncentracija, do sada je u literaturi opisana u uznapredovalim stadijima ciroze jetre s ascitesom kao normalna,¹⁷ snižena¹⁸ i povišena.¹⁹ Pokusne studije na životinjskim modelima ciroze jetre i kliničke studije s bolesnicima u kompenziranoj fazi bolesti pokazuju da i u preascitičkoj fazi postoji zadržavanje natrija bubrežima i nakupljanje tekućine s povećanjem cirkulirajućeg volumena.²⁰ U toj fazi bolesti plazmatska koncentracija aldosterona i reninska aktivnost plazme (RAP) najčešće su sniženi ili normalni, a ANP je umjereno do značajno povišen.^{20,21} Budući da su aldosteron i ANP biljezi arterijalne volemije i veličine punjenja atrija,^{22,23} niska ili normalna vrijednost aldosterona i povišena vrijednost ANP-a uz normalnu sposobnost rastezljivosti atrija i njegov povećan promjer u ležećem položaju^{17,20} sugeriraju da bi ANP mogao biti odgovoran za regulaciju izvanstaničnog volumena i natriuretičko djelovanje.^{18-20,22,23}

Povećanje cirkulirajućeg volumena u cirotičara s ascitesom pokusom imerzije, uranjanjem tijela u vodu do vrata,²⁴ ili postavljanjem LeVeenove prenosnice²⁵ uzrokuje daljnji plazmatski porast ANP-a za razliku od diuretske terapije koja ga značajno smanjuje.²⁵ Intravenska primjena sintetskog humanog ANP-a u cirotičara s ascitesom praćena je tek umjerenim porastom diureze i natriureze uz značajno sniženu plazmatsku koncentraciju aldosterona, bez supresije njegovog učinka na reapsorpciju natrija u distalnim i sabirnim kanalićima.²⁶ U bolesnika sa cirozom jetre plazmatska razina ANP-a je povezana s nekoliko čimbenika: velikim volumenom krvi, efektivnom hipovolemijom, hiperdinamskom cirkulacijom, povišenim tlakom u trbušnoj i prsnoj šupljini, položajem tijela, količinom soli u hrani i lijekovima.²⁷ Zašto ANP unatoč visokoj plazmatskoj koncentraciji u bolesnika s ascitesom ne ostvaruje očekivani natriuretski učinak pokušava objasniti nekoliko teorija: 1.) aktivirani kontraregulatorni mehanizmi antinatriureze nadvladavaju učinak ANP-a u proksimalnom i distalnom kanaliću; 2.) visoka plazmatska koncentracija biološki neaktivnog, a imunoreaktivnog hormona bez vazoaktivnog, diuretičkog i natriuretičkog učinka; 3.) smanjen afinitet bubrežnih receptora za ANP u cirozi jetre; 4.) smanjenje perfuzije bubrega u okviru sistemne vazodilatacije, uzrokovane visokom plazmatskom koncentracijom ANP-a i 5.) premalo distalno oslobađanje natrija glomerularnim filtratom.²⁷

1.2. Utjecaj liječenja ascitesa na ravnotežu soli i ishod bolesti u cirozi jetre

Učinkovito liječenje ascitesa trebalo bi utjecati na opisane hemodinamske i neurohumoralne promjene. Za sada su jedini poznati načini: mirovanje u krevetu, ograničenje unosa soli hranom, ograničenje unosa tekućine kod dilucijske hiponatrijemije, diuretsko liječenje furosemidom i antagonistom aldosterona spironolaktonom, paracenteza i ispuštanje ascitesa iz trbuha uz parenteralnu nadoknadu cirkulirajućeg volumena koloidnim otopinama humanog albumina, svježe smrznute plazme ili otopinom dekstrana, želatine ili škroba.²⁸

Kontroverzno pitanje terapijske paracenteze je da li je potrebna nadoknada cirkulirajućeg volumena nakon zahvata radi sprečavanja utjecaja paracenteze na sistemnu hemodinamiku.²⁹ U nekoliko dobro kontroliranih studija, nakon paracenteze dokazan je porast efektivnog cirkulirajućeg volumena krvi, minutnog volumena, pad plazmatskih koncentracija aldosterona, renina i noradrenalina, te porast plazmatskog ANP-a. Ova rana faza poboljšanja neurohumoralnih i hemodinamskih pokazatelja nakon 24 sata praćena je postparacenteznim cirkulatornim disfunkcijskim sindromom,²⁸ uzrokovanim prvenstveno smanjenjem cirkulirajućeg efektivnog volumena krvi, koji prema studijama skupine autora iz Barcelone,³⁰⁻³² nije reverzibilan i ima značajan utjecaj na daljnji tijek osnovne bolesti.

Od 1996. godine i objavljivanja definicije i kriterija ascitesa ne osjetljivog na liječenje Internacionalnog Ascites kluba,³³ i definicije karakteristika postparacenteznog cirkulatornog disfunkcijskog sindroma^{28,32,33} neslaganja se sve više polariziraju. Ascites ne osjetljiv na liječenje je ascites koji se ne može mobilizirati i/ili čije se rano ponovno nakupljanje (nakon paracenteze) ne može zadovoljavajuće spriječiti diureticima. Pojam uključuje dvije podvrste. Ascites rezistentan na diuretike je ascites koji se ne može mobilizirati ili čije se ponovno nakupljanje ne može spriječiti unatoč smanjenju soli u hrani na 50 mEq/dan, uz gubitak na tjelesnoj težini manji od 200 gr/dan i dnevnu natriurezu manju od 50 mEq/dan unatoč primjene 160 mg furosevida i 400 mg spironolaktona dnevno u toku posljednja 4 dana. Diureticima nerješiv ascites je ascites koji se ne može mobilizirati ili čije se rano ponovno nakupljanje ne može spriječiti zbog razvitka nuspojava diuretika: 1) diureticima uzrokovana portalna encefalopatija (pojava ili pogoršanje stupnja portalne encefalopatije bez drugih precipitirajućih čimbenika); 2) diureticima uzrokovana bubrežna insuficijencija (porast kreatinina u serumu za 100% u bolesnika s dobrim terapijskim učinkom diuretika na smanjenje ascitesa); 3) diureticima uzrokovana hiponatrijemija (pad serumske koncentracije natrija za više od 10 mmol/L, na razinu nižu od 125 mmol/L); 4) diureticima izazvana hipokalijemija ili hiperkalijemija (pad serumske koncentracije kalija na razinu nižu od 3,0 mmol/L ili porast na razinu višu od 6,0 mmol/L unatoč poduzetim medikamentnim mjerama za normalizaciju kalijemije).

Kritičari obavezne nadoknade cirkulirajućeg volumena nakon terapijske paracenteze, svoje stavove zasnivaju na slijedećim spoznajama.^{1,29} U studiji Ginesa i suradnika³⁴ iz 1988. godine, skupina bolesnika s ascitesom, paracentezom i bez nadoknade cirkulirajućeg volumena razvila je statistički značajne, ali klinički nijeme promjene u serumskoj koncentraciji elektrolita, klirensu kreatinina i plazmatskoj koncentraciji renina. Između dvije studirane skupine nije bilo razlike u pobolu, učestalosti javljanja komplikacija i

smrtnosti. U studiji iz 1996. godine, istih autora,³¹ izneseno je opažanje da je povećana smrtnost bolesnika s razvitkom postparacenteznog cirkulatornog disfunkcijskog sindroma i s nadoknadom cirkulirajućeg volumena humanim albuminom ili koloidnim otopinama, bila najveća u bolesnika s najvišim porastom plazmatske koncentracije renina.

Za sada ne postoje studije koje bi pokazale smanjeno preživljenje u bolesnika bez nadoknade cirkulirajućeg volumena, u odnosu na skupinu s nadoknadom volumena nakon paracenteze. Runyon i suradnici^{1,29} smatraju da rezultati ovih studija ne opravdavaju rutinsku primjenu albumina nakon paracenteze u liječenju ascitesa. Studija Antillona i Runyona³⁵ iz 1991. godine nije pokazala razlike u pobolu, razvitku hepatorenalnog sindroma i smrtnosti bolesnika s ili bez nadoknade volumena albuminom nakon paracenteze masivnog ascitesa ne osjetljivog na liječenje. Stav američkih autora je da bolesnicima s masivnim ascitesom, treba odstraniti 4-6 litara ascitesa, time smanjiti tlak u trbušnoj šupljini, a ostatak tekućine kontrolirati dijetom i diureticima.^{1,29,35} Bolesnici s uznapređovalom bolešću manje su osjetljivi na volumne promjene, za razliku od bolesnika s novonastalim ascitesom u okviru osnovne bolesti.³⁵

Treći, jednako važan problem je i zapažanje evropskih autora o korisnom učinku mirovanja u krevetu, do zadovoljavajuće mobilizacije ascitesa nakon paracenteze i nastavka diuretskog liječenja spironolaktonom. Smanjenjem fizičke aktivnosti, smanjuje se endogeno stvaranje razgradnih produkata metabolizma koji se pročišćavaju jetrom i izlučuju bubrezima. U ležećem položaju, zbog fenomena centralizacije krvotoka, povećana je perfuzija bubrega i portalni protok venske krvi.³⁶ Na osnovu činjenice da u ležećem položaju zbog centralne redistribucije cirkulirajućeg volumena krvi u zdravih dolazi do povećane natriureze,³⁶ Bernardi i suradnici³⁷ su zaključili da hipernatriureza zabilježena u ležećem položaju bolesnika sa cirozom jetre bez ascitesa, igra ključnu ulogu u sprečavanju nakupljanja ascitesa i održanju "kompenzacije".³⁸ Kada su isti autori ponovili pokus s bolesnicima sa cirozom jetre i ascitesom, hipernatriureza je izostala, zabilježena natriureza je bila značajno viša od one u stojećem položaju, iako značajno niža od natriureze u zdravih, u istim uvjetima.³⁹

Iako bolesnici s ascitesom, u ležećem položaju imaju višestruki porasta ANP-a i sniženje plazmatskih koncentracija aldosterona i noradrenalina,³⁹ omjer ANP-a i aldosterona, koji je upravo srazmjeran natriurezi i dalje ostaje značajno visok, a klinički ne dovodi do zadovoljavajuće diureze i natriureze.³⁹ Za postizanje tog rezultata, prema citiranim autorima, potrebni su: daljnje poboljšanje bubrežne perfuzije, supresija lučenja aldosterona i supranormalne vrijednosti lučenja ANP-a, što je u zadanim uvjetima moguće jedino produženim mirovanjem u krevetu.^{39,40}

Jednostruko slijepim, randomiziranim, kliničkim, terapijskim pokusom s primjenom pet različitih terapijskih modela liječenja ascitesa bolesnika sa cirozom jetre u Child-Pugh C stadiju bolesti⁴¹ dokazali smo da je terapijska paracenteza s odstranjenjem 6 litara ascitesa, uz nadoknadu cirkulirajućeg volumena koloidnom otopinom i ograničenjem kretanja 24 sata prije i nakon zahvata učinkovit i siguran način liječenja.⁴² Pitanje je da li postoji mjerljiv pokazatelj utjecaja opisanih hemodinamskih i neurohumoralnih promjena na veličinu diureze i natriureze, bolničko i dugoročno preživljenje, te da li postoji pokazatelj s prognostičkom vrijednosti za razvitak postparacenteznog cirkulatornog disfunkcijskog sindroma i ishoda bolesti.

2. PROGNOZA ISHODA BOLESTI U CIROZI JETRE

2.1. Čimbenici s prognostičkom vrijednosti ishoda bolesti u cirozi jetre

Procjena stadija bolesti i mogućnost prognoziranja ishoda bolesti važni su čimbenici u medicinskom odlučivanju. Od pionirskog rada Ratnoffa i Pateka⁴³ objavljen je čitav niz studija o prirodnom tijeku ciroze jetre, preživljenju i pokazateljima preživljenja u kompenziranom i dekompenziranom stadiju bolesti. Malo je studija o utjecaju liječenja ascitesa u dekompenziranoj cirozi jetre na preživljenje bolesnika i prognostičkoj vrijednosti pojedinih pokazatelja jetrene i bubrežne funkcije, neurohumoralnog odgovora na primijenjeno liječenje, te njegovog učinka na jetrenu i bubrežnu funkciju.

Interesantni su rezultati danskih istraživača⁴⁴ nakon 16 godina praćenja 532 bolesnika sa cirozom jetre različite etiologije: 57% bolesnika umrlo je od komplikacija same ciroze jetre (24% od zatajenja jetrene funkcije, 14% od gastro-intestinalnog krvarenja, 13% zbog zatajenja jetrene funkcije i istovremenog gastro-intestinalnog krvarenja, 4% uslijed primarnog karcinoma jetre i 2% zbog ostalih uzroka vezanih uz cirozu jetre). U preostalih 43% bolesnika vodeći uzroci smrti su bile kardiovaskularne bolesti, karcinomi drugih organa i sistemne infekcije. Smrti uzrokovane komplikacijama ciroze jetre uglavnom su registrirane u bolesnika s kratkim vremenom praćenja, visokim vrijednostima biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije, značajnim promjenama jetrene strukture u bioptičkom materijalu, te uz prisustvo ascitesa. Citirani rezultati potvrđuju hipotezu da je ciroza jetre bifazična bolest: početnog razarajućeg, aktivnog oblika i posljedične bolesti kroničnog toka. Važno je naglasiti da je kod bolesnika s ascitesom u času uključenja u studiju, postotak uzroka smrti vezanih za samu bolest jetre bio 94%!

Nemoguće je govoriti o prognozi ishoda bolesti za bolesnike sa cirozom jetre bez podataka o etiologiji bolesti, epidemiološkom statusu zajednice,⁴⁵ kliničkim i laboratorijskim pokazateljima bolesti, histološkom nalazu bioptičkog materijala jetre, uz prospektivne analize i komparabilnost zadovoljavajuće kontrolne skupine.⁴⁶ Stoga većina autora grupira pokazatelje ishoda bolesti u cirozi jetre u tri osnovne skupine: klinički pokazatelji, biokemijski pokazatelji jetrene, bubrežne i cirkulatorne funkcije i morfološki kriteriji u bioptičkom materijalu jetre, bilo kao nezavisne pokazatelje ili udružene u ocjenske ljestvice (klasifikacije).

Petogodišnje preživljenje može biti i do 90% u alkoholnoj cirozi jetre bez ascitesa, žutice, hematemeze i bez apstinencije pijenja alkohola ili 0% u istoj skupini bolesnika⁴⁷ ako se u prvoj kliničkoj manifestaciji bolesti registrira portalna encefalopatija II ili III stupnja.^{48,49} Registriran statistički značajan porast incidencije ciroze jetre u Velikoj Britaniji (gdje je ona, za razliku od drugih evropskih zemalja, rjeđa bolest), praćen je i statistički značajnim porastom smrtnosti zbog iste u posljednjih 50 godina, a uzrok je statistički značajan porast broja bolesnika sa cirozom jetre alkoholne etiologije. U istom vremenskom periodu udvostručena je i potrošnja alkohola u britanskom društvu, posebno u mlađim dobnim skupinama i među ženama, što je rezultiralo većim brojem oboljelih žena i nižom prosječnom starosti bolesnika.⁴⁷ Identični su rezultati i talijanskih istraživača koji nedvosmisleno dokazuju povećano pijenje alkohola žena, povećanu osjetljivost za razvitak alkoholom uzrokovane jetrene bolesti, te sam spol kao nezavisan čimbenik rizika za

razvitak ciroze jetre,⁵⁰ čak i u odsutnosti hepatitis B i/ili C infekcije.⁵¹ Dvije trećine hospitaliziranih cirotičara su alkoholičari⁴⁷ a 90% ih u času prve hospitalizacije ima razvijene komplikacije bolesti. U većini studija preživljenje cirotičara s alkoholnom etiologijom bolesti je veće od ciroza drugih etiologija.^{44,47} Apstinencija od pijenja alkohola značajno poboljšava prognozu preživljenja,^{47,52,53} ali se postiže u malo bolesnika.⁵⁴ Prema drugim istraživačima apstinencija nema učinak na preživljenje u cirotičara. Ako dekompenzacija ciroze jetre nastane nakon krvarenja iz gastro-intestinalnog trakta, infekcije ili abuzusa alkohola, prognoza preživljenja je bolja u odnosu na dekompenzaciju koja je nastala spontano unatoč apstinenciji od pijenja alkohola.⁵⁵

U do sada objavljenim radovima preživljenje bolesnika sa cirozom jetre povezano je sa: spolom,⁵⁰ rasom (najveća smrtnost u crkinja),⁵⁶ socijalnom klasom (veća smrtnost u siromašnijim slojevima),⁵⁶ i primjenjenim liječenjem (prednison u muškaraca sa cirozom i ascitesom pogoršava, a u žena sa cirozom i bez ascitesa poboljšava preživljenje).^{44,57} Liječenje prednisonom, u polovini bolesnika iz Danske studije,⁴⁴ nije imalo mjerljivog utjecaja na raspored i učestalost uzroka pojedinačnih smrti uzrokovanih infekcijom ili krvarenjem. Najmanja smrtnost nakon liječenja prednisonom zabilježena je u skupini žena s kriptogenom, autoimunom cirozom jetre (ne alkoholna ciroza bez ascitesa). Loša prognoza preživljenja vezana je i uz: žuticu,^{47,58} ascites,^{47,55,58} krvarenje iz varikoziteta jednjaka,^{47,55,58-60} encefalopatiju II i III kliničkog stupnja,⁴⁷ nalaz spider naevusa⁵⁵ i bakterijemiju.⁶¹

Zagovornici invazivnog pristupa dijagnostici i liječenju ciroze jetre, dokazali su da laparoskopski utvrđena prisutnost ili izostanak regenerativnih čvorova u jetri, veličina desnog jetrenog režnja, formiranje malih krvnih žila i veličina slezene imaju prognostičku valjanost.⁶² Endoskopičari tvrde da veliki varikoziteti jednjaka⁶³ i visoki gradijent jetrenog venskog tlaka⁶⁴ imaju značajnu prognostičku valjanost. Christensen⁵⁹ je analizirao skupinu od 284 bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti. 87% bolesnika imalo je cirozu jetre alkoholne etiologije, a hospitalizirani su zbog prve epizode gastro-intestinalnog krvarenja (uglavnom iz varikoziteta jednjaka) i/ili hepatalne kome. Od svih analiziranih pokazatelja, četiri su imala prognostičku valjanost lošijeg preživljenja: koma i istovremeno gastro-intestinalno krvarenje, prisustvo ascitesa, protrombinsko vrijeme $\leq 30\%$, kreatinin u serumu $\geq 132,0 \mu\text{mol/L}$.

Od laboratorijskih nalaza prognostičku valjanost ishoda bolesti imaju: bilirubin,^{58,59,65} hemoglobin,⁵⁹ alkalna fosfataza,⁶³ γ -globulin,⁶⁵ albumin⁵⁸ i protrombinsko vrijeme,^{58,59} a prognoza je to lošija što su vrijednosti više patološke.^{66,67} Omjer bilirubina i γ -glutamil transpeptidaze pokazao se boljim prognostičkim pokazateljem preživljenja od svakog imenovanog testa pojedinačno u alkoholnoj cirozi jetre.⁶⁵ Poynard i suradnici su neobjavljeno kliničko zapažanje Jean-Clauda Chaputa, da cirotičari s visokom serumskom koncentracijom bilirubina i niskom koncentracijom γ -glutamil transpeptidaze imaju veću smrtnost, potvrdili statističkom analizom. Iako je zapažanje da je visoka razina γ -glutamil transpeptidaze u akutnom alkoholnom hepatitisu povezana s lošijim ishodom, čini se da je u cirozi jetre niska razina γ -glutamil transpeptidaze rezultat težine funkcionalnog oštećenja jetrenih stanica i smanjene sinteze glutaciona.⁶⁵ Upotreba ovog prognostičkog omjera s empirijski postavljenom granicom na 1,⁶⁵ može poslužiti i kao dobar čimbenik stratifikacije bolesnika s visokim rizikom za razvitak nuspojava i komplikacija pri uključivanju u

kliničke terapijske studije. Razvojem sofisticirane laboratorijske dijagnostike i multivarijantnih statističkih modela, danas se u literaturi prepoznaju i drugi laboratorijski pokazatelji s prognostičkom vrijednosti za povećanu smrtnost u cirozi jetre alkoholne etiologije⁶⁸ uz razvitak infekcije: snižena serumska koncentracija C₃ komponente komplementa i snižena hemolitička aktivnost komplementa.

Razvitak transplantacijske medicine znatno je pridonio razvitku bodovnih sustava i ocjenskih ljestvica vjerojatnosti preživljenja.⁶⁹ U transplantacijskoj medicini idealan bodovni sustav vjerojatnosti preživljenja treba omogućiti: valjan izbor bolesnika za transplantaciju organa u zadanom vremenu, utvrditi pravo vrijeme za transplantaciju pojedinog bolesnika i vjerojatnost preživljenja nakon transplantacije organa. Za sada takav bodovni sustav ne postoji. Do sada upotrebljeni modeli identificirali su čimbenike rizika lošeg preživljenja bez transplantacije, kao na primjer: serumska koncentracija bilirubina $\geq 150 \mu\text{mol/L}$, pogoršanje hepatopulmonalnog sindroma, pogoršanje osteoporoze, malnutricija i/ili razvitak hepatocelularnog karcinoma.

Mayo klasifikacija rizika⁷⁰ do sada se pokazala pouzdanim pokazateljem preživljenja bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom i sklerozirajućim holangitisom, ali ne i vjerojatnosti njihovog preživljenja nakon transplantacije jetre. Selberg i suradnici pokazali su da standardno upotrebljavani pokazatelji prognostičke vrijednosti ishoda bolesti bolesnika sa cirozom jetre: Child-Pugh klasifikacija,⁴¹ ascites,^{47,55,58} edemi,⁵⁸ encefalopatija,⁴⁷ serumska koncentracija bilirubina^{47,58,59,65} i klirens kreatinina^{58,59,66,67} nemaju prognostičku vrijednost u svrstavanju bolesnika u skupine s visokim i niskim rizikom petogodišnjeg preživljenja nakon ortotropne transplantacije jetre, za razliku od statistički značajne prognostičke vrijednosti nutritivnog statusa i hipermetabolizma.⁷¹

Gonzalez i suradnici⁷² smatraju da je sama bolest jetre koja indicira transplantaciju, najmoćniji pokazatelj postoperativnog preživljenja bolesnika, što je važna činjenica u vrednovanju prognostičke valjanosti do sada nabrojenih čimbenika, kada se istovremeno prate bolesnici transplantirani zbog bolesti jetre različitih etiologija. Autori su u prospektivnoj studiji na 162 bolesnika s ortotropnom transplantacijom jetre zbog svih bolesti osim bilijarne ciroze, analizirali 23 klinička i laboratorijska, te 7 hemodinamskih pokazatelja. Utvrdili su da jedino frakcija nitrogena u ukupnoj ureji (blood urea nitrogen, BUN), ima statističku značajnost kao nezavisan pokazatelj bolničkog preživljenja i kumulativnog jednogodišnjeg i četverogodišnjeg preživljenja nakon ortotropne transplantacije jetre. U skladu s ovim rezultatima autori naravno sugeriraju da se u bolesnika s ne-bilijarnom cirozom jetre indicira transplantacija prije razvitka značajnije bubrežne insuficijencije.⁷²

Međunarodna mreža za transplantaciju organa (United Network for Organ Sharing, UNOS) od 2000. godine koristi MELD klasifikaciju (Model End Stage Liver Disease)⁷³ za procjenu težine ciroze jetre, kratkoročnog preživljenja (30 dana) i stratifikaciju kandidata za transplantaciju jetre odraslih. PELD (Pediatric End Stage Liver Disease)⁷³ oblik je modela koji se koristi za bolesnike mlađe od 18 godina. MELD klasifikacija uključuje slijedeće pokazatelje: logaritam serumske koncentracije kreatinina i bilirubina, INR omjera protrombinskog vremena i pridruženog broja bodova ovisno o etiologiji bolesti (holestaza 0 bodova, alkohol 0 bodova, ostalo 1 bod).

Maksimalan broj bodova je 40, pridružen broj bodova stratificira bolesnika na transplantacijskoj listi, Tablica 2.1-1. Formula za izračunavanje MELD bodova glasi:

$$\text{MELD bodovi} = 10 \times [0,957 \times \log_{\text{KREAT}} + 0,378 \times \log_{\text{BILI}} + 1,120 \times \log_{\text{INR}} + 0,643 \times \text{bodovi za etiologiju}]$$

Tablica 2.1–1. Stratifikacija bolesnika sa cirozom jetre u transplantacijske skupine.

MELD klasifikacija ^a		
Broj bodova	Status bolesnika na listi	Komentar
< 24	3	Child-Pugh ^b 7-9 bodova, prerano za transplantaciju
24-29	2b	Child-Pugh ≥ 10 bodova, terminalna faza bolesti, hospitalizacija nije potrebna
≥ 30	2a	Child-Pugh ≥ 10 bodova, terminalna faza bolesti, hospitalizacija u intenzivnoj skrbi
Akutno zatajenje jetrene funkcije	1	Akutno zatajenje jetrene funkcije, prognoza preživljenja kraća od 7 dana

^aMELD klasifikacija Model End Stage Liver Disease⁷³, ^bChild-Pugh klasifikacija⁴¹

Stratifikacija bolesnika sa cirozom jetre u transplantacijske skupine ovisi o broju pridruženih bodova MELD klasifikacijom prema Međunarodnoj mreži za transplantaciju organa.⁷³ Status 1 je najviši prioritet za transplantaciju jetre. Reproducirano i modificirano prema Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TH, Kosberg CL i sur. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.⁷³

2.2. Prognozička vrijednost Child-Pugh klasifikacije u cirozi jetre

Jedinstven zbir kliničkih i laboratorijskih pokazatelja s prognozičkom vrijednosti ishoda bolesti, sa svrhom odabira bolesnika pogodnih za operaciju portosistemnog premoštenja u liječenju portalne hipertenzije izveli su 1964. godine Child i Turcotte.⁷⁴ Iako je njihova klasifikacija do sada doživjela nekoliko izmjena, najčešće citirana u literaturi je Child-Pugh klasifikacija.⁴¹ Nekoliko studija je pokazalo da navedeni kriteriji imaju odličnu prognozičku valjanost,⁷⁵ ne samo za perioperativnu smrtnost u operacijama portosistemnog premoštenja,⁷⁶ već i u endoskopskom liječenju krvarenja iz varikoziteta jednjaka⁷⁷ i medikamentnom liječenju drugih komplikacija dekompenzirane ciroze jetre.^{67,78,79} Danas je uvriježeno mišljenje da Child-Pugh klasifikacija nije samo koristan pokazatelj preživljenja općenito, već je pouzdan indeks pojave pojedinih komplikacija portalne hipertenzije.⁸⁰ Klasifikacija uključuje dva klinička pokazatelja: veličinu ascitesa i stupanj portalne encefalopatije, i tri laboratorijska pokazatelja: serumsku razinu bilirubina i albumina i plazmatsku razinu protrombinskog vremena. Za svaki pokazatelj pojedinačno vrijednosti se numerički svrstavaju u jednu od tri skupine, a pojedina skupina donosi zadani broj bodova od 1 do 3, ukupni zbir bodova bolesnika svrstava u jednu od mogućih kategorija: A, B ili C, Tablica 2.2-1.

Tablica 2.2–1. Child-Pugh klasifikacija.

Pokazatelj	Child-Pugh klasifikacija		
	A	B	C
Ascites	nema	mali-umjeren	Velik
Portalna encefalopatija (stupanj)	nema	I-II	III-IV
Bilirubin (μmol/L)	< 51	51-102	> 102
Albumin (gr/L)	> 34	25-34	< 25
Protrombinsko vrijeme (%)	> 60	46-60	< 46
Broj bodova	1	2	3
Zbroj bodova	≤ 6	7-9	10-15
Prognoza	dobra	varijabilna	loša
Perioperativna smrtnost (%)	5-6	28	55-60

Klinički instrument prognoze preživljenja bolesnika sa cirozom jetre.⁴¹ Ukupan zbir bodova svrstava bolesnike u stadij bolesti A, B, ili C (ordinarna skala) ili im pridružuje vrijednost od 5 do 15 bodova (kontinuirana skala) ovisno o prisustvu i stupnju ascitesa i portalne encefalopatije, te serumske vrijednosti albumina i bilirubina i plazmatske vrijednosti protrombinskog vremena. Klasifikacija procjenjuje perioperativnu prognozu kao dobru, varijabilnu i lošu, uz perioperativnu smrtnost u postotku za svaki stadij.

Child-Pugh klasifikacija je jednostavan klinički instrument za prognozu preživljenja bolesnika sa cirozom jetre. Prednost Pughove modifikacije⁴¹ je zamjena nutritivnog statusa s plazmatskom vrijednosti protrombinskog vremena koji se kao pojedinačna varijabla pokazao boljim.^{81,82} Varijable iz Child-Pugh klasifikacije imaju i neovisnu prognostičku vrijednost,⁸¹ ne zahtijevaju sofisticiranu i/ili invazivnu tehnologiju, cijena sakupljanja potrebnih podataka je minimalna i njezina široka upotreba omogućuje uspoređivanje bolesnika iz različitih populacija. Klinički gledano klasifikacija je korisna u predviđanju bolesnika koji će preživjeti u toku jednogodišnjeg praćenja, dok statistički gledano iako sve varijable nemaju jednaku prognostičku vrijednost, njihova zajednička primjena ima senzitivnost 78% i specifičnost 83%.⁷⁹ U studiji Albersa i suradnika⁸³ Child-Pugh klasifikacija pokazala je signifikantnu povezanost s preživljenjem u univarijantnoj analizi po Kaplan-Meieru⁸⁴ i u multivarijantnoj Coxovoj analizi regresije.⁸⁵ U istoj studiji funkcionalni testovi jetrene funkcije: kapacitet eliminacije galaktoze i klirens zelenog indocijanina nisu imali prognostičke valjanosti. Kvantitativni funkcionalni jetreni testovi su pojedinačne biokemijske i/ili hemodinamske varijable. Pokazatelji uznapredovale jetrene bolesti: ascites, encefalopatija, povišen bilirubin, snižen albumin i sniženo protrombinsko vrijeme su dio kliničke slike dekompenzirane ciroze jetre, njihova prognostička vrijednost je u činjenici da predstavljaju komplikacije uznapredovale bolesti jetre. Gubitak fiziološke funkcije jetre u razvitku dekompenzacije važnije je za vjerojatnost preživljenja bolesnika od pojedinačnih funkcionalnih testova koji indirektno procjenjuju masu preostalih funkcionalnih hepatocita ili parenhimalni protok krvi.⁸³

Bolesnici sa cirozom jetre podvrgnuti elektivnoj ili hitnoj operaciji u trbuhu imaju veliku vjerojatnost razvika postoperativnih komplikacija i smrti.⁸⁶ U studijama iz 90-tih godina prošlog stoljeća i dalje je najbolji pokazatelj ishoda bolesti bila preoperativna vrijednost Child-Pugh klasifikacije. U studiji Mansoura i suradnika⁸⁷ smrtnost je u Child-Pugh A grupi bila 10%, grupi B 30% i u grupi C 82% za sve bolesnike sa cirozom jetre i abdominalnom operacijom (osim portosistemnog premoštenja), sa statistički značajnom razlikom u smrtnosti između hitnih (50%) i elektivnih (18%) operacija ($p=0,001$).

Sredinom 80-tih godina prošlog stoljeća publiciran je niz studija koje su naglašavale prednost pojedinačnih laboratorijskih pokazatelja s prognostičkom vrijednosti u usporedbi s Child-Pugh klasifikacijom: serumska razina žučnih kiselina,⁸⁸ bilirubin/ γ -glutamil transpeptidaza omjer,⁶⁵ izdisajni test aminopirina⁸⁹ i serumska razina fibronektina.⁷⁹ Orego i suradnici⁸¹ sastavili su ocjensku ljestvicu od 12 kliničkih i laboratorijskih pokazatelja s dobrom prognostičkom vrijednosti za bolesnike s alkoholnom bolesti jetre. Smatrajući Child-Pugh klasifikaciju nepotpunom, a koristeći Coxov model regresije, Christensen i suradnici⁸² identificirali su nekoliko varijabli s nezavisnom prognostičkom vrijednosti. Lošija prognoza preživljenja bila je povezana s produženim protrombinskim vremenom, velikim ascitesom, gastro-intestinalnim krvarenjem, godinama starosti, dnevnom količinom popijenog alkohola, povišenim bilirubinom i alkalnom fosfatazom, sniženim albuminom i lošijim stupnjem uhranjenosti. Na osnovu rezultata predložili su novu prognostičku klasifikaciju sastavljenu od 12 pokazatelja, od kojih je 6 histoloških, s očekivanjem prognostičke vrijednosti ishoda bolesti u dužem vremenskom periodu. Adler i suradnici⁹⁰ predložili su Erazmo prognostičku ljestvicu koja uključuje: portalnu encefalopatiju, serumsku vrijednost alkalne fosfataze, bilirubina, holinesteraze i žučnih kiselina. Usporedba vrijednosti Erazmo klasifikacije i Child-Pugh klasifikacije za procjenu jednogodišnjeg preživljenja pokazala je senzitivnost 82% naprama 95% i specifičnost 89% naprama 56%. Ni jedan od predloženih modela nije zaživio u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Zapažanje da se bubrežna insuficijencija javlja u bolesnika s kompenziranom cirozom jetre i akutnim gastro-intestinalnim krvarenjem, te da je upravo srazmjerna težini krvarenja i stupnju oštećenja jetrene funkcije potaklo je Cardenasa i suradnike⁹¹ na identifikaciju pokazatelja razvitka bubrežne insuficijencije u tih bolesnika. Čimbenici s prognostičkom valjanosti za razvitak bubrežne insuficijencije bili su: hemoragijski šok, broj primijenjenih doza krvi, Child-Pugh stadij bolesti na početku liječenja i broj trombocita, a razvitak bubrežne insuficijencije i hemoragijskog šoka bili su nezavisni pokazatelji kraćeg preživljenja. U studiji Butta i suradnika⁹² prvog dana bolničkog liječenja APACHE III⁹³ ocjenska ljestvica težine bolesti pokazala je bolju prognostičku vrijednost (75%) u usporedbi s Child-Pugh klasifikacijom (67%) kratkoročnog bolničkog preživljenja bolesnika sa cirozom jetre liječenih zbog gastro-intestinalnog krvarenja, portalne encefalopatije hepatorenalnog sindroma i hepatocelularnog karcinoma ($p < 0,05$). Dodatkom pokazatelja: ascites i protrombinsko vrijeme APACHE III ocjenskoj ljestvici prognostička vrijednost je porasla na 81%. Analizirajući prognozu ishoda bolesti bolesnika sa cirozom jetre liječenih u jedinici intenzivne skrbi Shellman i suradnici⁶⁷ pokazali su na skupini od 100 bolesnika sa stopom smrtnosti 64% (od 53 bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti tijekom liječenja umrlo je 47 bolesnika) da su najveću prognostičku vrijednost imali Child-Pugh C stadij bolesti (89% umrlih), potreba za mehaničkom ventilacijom (91% umrlih) i povišen kreatinin u serumu (93% umrlih). Multivarijatna analiza pokazala je da su bolesnici iz Child-Pugh C skupine s povišenom vrijednosti kreatinina i potrebom za mehaničkom ventilacijom u prvih 72 sata liječenja imali svega 2% šanse za preživljenje. Od analiziranih biokemijskih varijabli osim serumske koncentracije kreatinina prognostičku vrijednost imale su hiponatrijemija i hipernatrijemija.

Child-Pugh klasifikacija je dobar pokazatelj uznapredovalog oštećenja jetre i ukupne kronične disfunkcije organizma. Napredovanje ciroze jetre smanjuje sintetske sposobnosti hepatocita što rezultira hipoalbuminemijom i produženjem protrombinskog vremena.

Gubitkom detoksikacijske funkcije preostalih hepatocita i razvitkom kolateralne cirkulacije zbog portalne hipertenzije razvija se portalna encefalopatija. Porast portalnog tlaka dovodi do zadržavanja natrija i vode bubrežima, razvitka ascitesa i daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije. Dakle gubitak jetrene funkcije i razvitak portalne hipertenzije uzroci su nastanka žutice, hipoalbuminemije, koagulopatije, hipervolemije s efektivnom hipovolemijom i pogoršanjem mentalnog statusa. Budući da Child-Pugh klasifikacija vrednuje nabrojene pokazatelje to je objašnjenje zašto ju do sada ni jedna druga ocjenska ljestvica nije zamijenila ili potisnula iz svakodnevne kliničke prakse.

2.3. Čimbenici s prognostičkom vrijednosti ishoda bolesti u cirozi jetre s ascitesom

Ciroza jetre je kronična i progresivna bolest karakterizirana razvojem komplikacija zbog portalne hipertenzije i cirkulatorne disfunkcije: ascitesa, gastro-intestinalnog krvarenja, encefalopatije, bakterijskih infekcija i bubrežne insuficijencije. Ascites je najčešća komplikacija ciroze jetre i u većine bolesnika prva manifestacija bolesti.^{47,58} Razvitak ascitesa uzrokovan je značajnim hemodinamskim, neurohumoralnim i bubrežnim promjenama,⁹⁴ a sam njegov nastanak povezan je s lošijom prognozom preživljenja. Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom ne čine homogenu skupinu sa sličnom prognozom ishoda bolesti. Prepoznavanje čimbenika s prognostičkom vrijednosti ishoda bolesti tih bolesnika važno je radi ispravne informiranosti bolesnika i obitelji o toku i ishodu bolesti i pravovremenog uvrštavanja u transplantacijski program.⁹⁵

Posljednjih godina ciroza jetre prepoznaje se i dijagnosticira prije razvitka ranije navedenih komplikacija bolesti, u fazi kompenzirane ciroze jetre. Studije ishoda kompenzirane ciroze jetre u 90-tim godinama prošlog stoljeća pokazuju signifikantno duže preživljenje od studija objavljenih 80-tih godina.⁹⁶ Razliku treba povezati s postavljanjem dijagnoze u ranijoj fazi bolesti, napretku medikamentne i endoskopske terapije i učincima antivirusne terapije. Većina bolesnika s vremenom razvije komplikacije bolesti i ulazi u fazu koju nazivamo dekompenziranom cirozom jetre. Vjerojatnost razvitka ascitesa je 35-50% 5 godina nakon postavljanja dijagnoze.⁵⁸ Vjerojatnost preživljenja bolesnika s ascitesom je 50-70% u prvoj godini i smanjuje se na 50% u drugoj godini dekompenzacije, Tablica 2.3-1.

Tablica 2.3–1. Procjena vjerojatnosti preživljenja bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.

Autor studije	Period	Broj bolesnika	Vjerojatnost preživljenja (%)			
			1	2	5	10
Powell i Klatskin ⁵²	1951-63.	182 (apstinenti)	65	60	52	-
		(ne apstinenti)	65	53	45	-
Saunders i suradnici ⁴⁷	1959-76.	-	45	34	22	10
Llach i suradnici ⁹⁷	1980-85.	139	56	49	25	-
Salerno i suradnici ⁹⁸	1983-89.	134	78	63	38	-
Gines i suradnici ⁹⁹	1980-90.	216	59	46	27	15

Prikazane su vjerojatnosti jednogodišnjeg, dvogodišnjeg, petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljenja iz rezultata studija objavljenih od 1951. do 1990. godine.

U literaturi je do sada studiran čitav niz pokazatelja ishoda bolesti u cirotičara s ascitesom. Može ih se svrstati u tri skupine: pokazatelji jetrene, bubrežne i cirkulatorne disfunkcije. Redukcija proteina sintetiziranih u jetri (albumin i faktori koagulacije) i porast supstancija metaboliziranih u jetri (bilirubin i žučne kiseline) dobri su pokazatelji težine oštećenja jetrene funkcije. Pokazatelji oštećenja jetrene funkcije dobro koreliraju s prognozom ishoda bolesti i imaju praktičnu primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi u općoj populaciji bolesnika sa cirozom jetre.^{65,66,79} Kod bolesnika s ascitesom hiperbilirubinemija i hipoalbuminemija povezane su s kraćim preživljenjem, za razliku od sniženog protrombinskog vremena, koji kao zasebna varijabla, nije pokazao povezanost s ishodom bolesti.⁹⁷⁻⁹⁹

Bubrežna i cirkulatorna disfunkcija imaju značajnu prognostičku valjanost u bolesnika s ascitesom, što su prvi pokazali Hecker i Sherlock 1956. godine.² U njihovoj studiji objavljeno je zapažanje da su svi bolesnici s hepatitisom i/ili cirozom jetre uz prisustvo ascitesa, hipotenzije, bubrežne insuficijencije i hiponatrijemije umrli. Ciroza jetre s ascitesom povezana je s kraćim preživljenjem uz smanjenu natriurezu,¹⁰⁰ smanjen klirens čiste vode nakon opterećenja vodom,¹⁰¹ porast bubrežne vazokonstrikcije mjeren porastom kreatinina sa 106,8 na 132,6 $\mu\text{mol/L}$ i porastom frakcije nitrogena u ukupnoj ureji (BUN) s 20 na 30 mg/dL,¹⁰² hiponatrijemiju,⁹⁷⁻⁹⁹ hipotenziju,^{97,99} porast reninske aktivnosti plazme i plazmatske koncentracije noradrenalina^{97,99,100} i lošiju uhranjenost.^{97,103} U studiji Ginesa i suradnika⁹⁹ stopa preživljenja bolesnika s diurezom > 8 ml/min nakon opterećenja vodom (20 ml/kgTT, 5% otopine glukoze intravenski) u jednogodišnjem, petogodišnjem i desetogodišnjem periodu praćenja bila je 85%, 41% i 32%, u usporedbi s bolesnicima s diurezom 3-8 ml/min (55%, 26% i 13%), i diurezom < 3 ml/min (37%, 13% i 3%).

Na osnovu analize 56 studija o prognostičkoj vrijednosti Child-Pugh klasifikacije Licata i suradnici¹⁰⁴ zaključili su da bi prognozu preživljenja u kompenziranoj i dekompenziranoj cirozi jetre trebalo temeljiti na različitim pokazateljima. U kompenziranoj cirozi jetre pojedinačne varijable: godine starosti, bilirubin i albumin imali su bolju prognostičku vrijednost od Child-Pugh klasifikacije. U dekompenziranoj cirozi jetre Child-Pugh klasifikacija, stupanj encefalopatije, albumin, varikoziteti jednjaka, frakcija nitrogena u ukupnoj ureji (BUN) i kreatinin bili su značajni pokazatelji rizika smrti. Autori su zaključili da bi Child-Pugh klasifikaciji trebalo pridružiti mjerenje klinički značajne portalne hipertenzije i bubrežne disfunkcije da bi se poboljšala prognostička vrijednost u dekompenziranoj cirozi jetre.

Prirodni tijek bolesti bolesnika sa cirozom jetre često je kompliciran razvitkom bubrežne insuficijencije, što znatno pridonosi lošoj prognozi ishoda bolesti. Četiri su značajna etiološka čimbenika: hipoperfuzija bubrega, akutna tubularna nekroza, toksični učinak lijekova i hepatorenalni sindrom.¹⁰² Tri su osnovna patofiziološka poremećaja u funkciji bubrega u cirozi jetre:¹⁰ zadržavanje natrija bubrezima, nesposobnost izlučivanja čiste vode bubrezima i hepatorenalni sindrom. Zadržavanje natrija bubrezima najčešći je poremećaj rada bubrega u bolesnika sa cirozom jetre i ima značajnu ulogu u formiranju ascitesa. Ascites nastaje u većine bolesnika nakon uvođenja natriuretičkih diuretika iako portalna hipertenzija tih bolesnika tim liječenjem ostaje nepromijenjena.^{1,2,28} Nasuprot tome, izostavljanje diuretika ili povećani unos soli hranom, uzrokuju ponovno nakupljanje ascitesa.⁹⁴ Iako bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom mogu imati različite stupnjeve azotemije, zadržavanje natrija bubrezima najčešće se javlja uz normalnu glomerularnu

filtraciju, poremećaj je prvenstveno u povećanoj tubularnoj reapsorpciji natrija.⁷ Nesposobnost izlučivanja čiste vode nastaje u dekompenziranoj cirozi jetre. U nekih bolesnika otkriva se mjerenjem klirensa čiste vode nakon opterećenja vodom,⁹⁹ u drugih, poremećaj je uznapredovao do nemogućnosti izlučivanja popijene vode s posljedičnim razvitkom dilucijske hiponatrijemije i hipoosmolalnosti seruma. Izotopne dilucijske tehnike pokazuju da ti bolesnici imaju povećan ukupan sadržaj natrija u tijelu.

Hepatorenalni sindrom definiran je brzim i progresivnim razvitkom bubrežne insuficijencije uz slijedeće kriterije: 1) dvostruki porast kreatinina u serumu $\geq 220 \mu\text{mol/L}$; i/ili dvostrukim smanjenjem klirensa kreatinina na vrijednost $\leq 20 \text{ ml/min}$ kroz 2 tjedna. Poremećaj je praćen oligurijom, sniženom natriurezom i dilucijskom hiponatrijemijom bez strukturalnih promjena bubrega.¹⁰² Bubrezi ovih bolesnika normalno funkcioniraju nakon transplantacije bolesnicima u terminalnoj fazi bubrežnog zatajenja s normalnom jetrenom funkcijom,¹⁰⁵ te nakon transplantacije jetre bolesnicima s hepatorenalnim sindromom.¹⁰⁶ Hepatorenalni sindrom može u potpunosti nestati nakon povećanja cirkulirajućeg volumena po ugradnji Le Veenove premosnice.¹⁰⁷ Hepatorenalni sindrom češći je kod bolesnika sa smanjenim klirensom čiste vode, hiponatrijemijom, smanjenom natriurezom, povećanim kreatininom, ascitesom neosjetljivim na liječenje, arterijskom hipotenzijom, aktivacijom RAA i simpatičkog sustava, atrofijom jetre i lošijim stupnjem uhranjenosti. Do sada nije dokazana povezanost između testova jetrene funkcije i Child-Pugh klasifikacije s razvitkom hepatorenalnog sindroma. Prognostički model ishoda dekompenzirane ciroze jetre s ascitesom trebao bi uključivati pokazatelje bubrežne i cirkulatorne disfunkcije. U homogenoj skupini bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom neosjetljivim na liječenje u Child-Pugh C stadiju bolesti nameće se potreba za traženjem čimbenika s prognostičkom valjanosti kratokorčnog i dugoročnog ishoda bolesti.

3. NEUROHUMORALNA KONTROLA RAVNOTEŽE SOLI U TIJELU

3.1. Ravnoteža vode i soli u tijelu

Stabilnost volumena i sastava tjelesnih tekućina esencijalna je za preživljenje viših živih vrsta. Koncentracija svakog pojedinog elektrolita i njihov zbir (efektivna osmolalnost) moraju se održavati u zadanim fiziološkim granicama, promjena koncentracije pojedinog elektrolita uzrokuje narušavanje ukupnog zbira i ravnoteže. Volumen tjelesnih tekućina održava tlak ukupne cirkulacije. Promjena izvanstaničnog volumena izvan fizioloških granica uzrokuje cirkulatornu disfunkciju. Široki rasponi dnevnih varijacija unosa vode i pojedinih elektrolita potpuno su neovisni. Voda i elektroliti izlučuju se iz tijela fiziološki urinom. Gubitak stolicom, znojenjem i izdahnutim zrakom, iako mjerljiv, nevažan je u regulaciji održavanja ravnoteže u fiziološkim uvjetima. Uloga izvan bubrežnih puteva izlučivanja vode i soli postaje značajna u nefiziološkim uvjetima: gubitak natrija znojenjem je kompenzatorni mehanizam u uvjetima zagrijavanja okoline i tijela, kao i povećano izlučivanje kalija stolicom u bubrežnoj insuficijenciji. Tjelesni sadržaj i raspodjela vode i soli u zdravom organizmu prikazani su u Tablici 3.1-1.

Tablica 3.1–1. Tjelesni sadržaj i raspodjela vode i soli u zdravom organizmu

Tvar i molekularna težina	Tjelesni sadržaj u postotku tjelesne težine	Količina u tijelu osobe teške 70 kg	Količina na kilogram tjelesne težine	Raspodjela	Koncentracija u plazmi
Voda 18	50-70%	42 L	0,6 L/33 mmol	UST 80%, IST 20%	
Natrij 23	0,14%	97 g	1,4 g/60 mmol	UST 7%, IST 50%, K 43%	140 mmol/L
Klor 35	0,15%	105 g	1,5 g/42 mmol	UST 5%, IST 95%	103 mmol/L
Kalij 39	0,20%	136 g	2,0 g/50 mmol	UST 83%, IST 8%, K 9%	4 mmol/L

UST je unutarstanična tekućina; IST je izvanstanična tekućina; K je kost.

Žed kontrolira unos vode u ljudsko tijelo, unos soli nema kontrolni mehanizam. Osim žeđi, ravnoteža vode i soli kontrolirana je promjenama volumena i elektrolitskog sastava urina bubrežima. Promjene unosa pojedinih elektrolita i vode do određene točke povezani su, porast unosa natrija povezan je s povećanim unosom ostalih elektrolita i vode i obrnuto. Bubrežno izlučivanje pojedinih elektrolita i vode je povezano: povećana natriureza je praćena povećanim izlučivanjem vode, kalija, kalcija, magnezija i obratno.

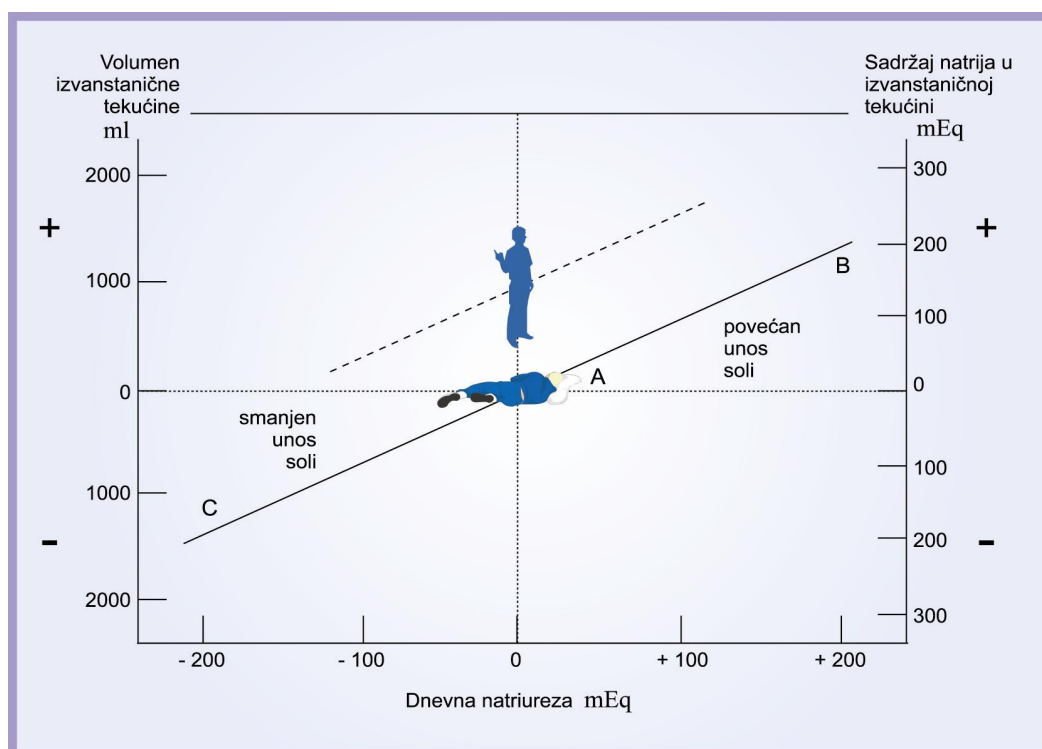
Bernard je 1878. godine¹⁰⁸ u objašnjenju pojma *milieu interieure* zaključio da "...takva stabilnost u unutrašnjem mediju zahtjeva visoko razvijen organizam sa sposobnošću kontinuiranog održavanja ravnoteže bez obzira na vanjske promjene." Starling¹⁰⁸ je 1896. godine u časopisu Lancet objavio zapažanje da je bubrežno izlučivanje vode i soli uvjetovano volumenom i sastavom tjelesnih tekućina. Razrađujući Bernardov koncept Cannon je 1929. godine¹⁰⁸ uveo termin *homeostaza* (grčki *homiois*-jednak, *stasis*-stajanje; ravnoteža, usklađenost)¹⁰⁹ i zapazio da, kada je poznat čimbenik koji može pomaknuti ravnotežu u jednom smjeru, treba potražiti automatsku kontrolu tog čimbenika sa suprotnim učinkom. Dakle, ravnoteža vode i soli u tijelu ovisi o automatskoj kontroli unosa ili izlučivanja. U 60-tim i 70-tim godinama prošlog stoljeća uveden je i razrađen niz pojmova

fiziološke kontrole: *signal, čitač signala, naredba, povratna sprega, negativna povratna sprega*,¹⁰⁸ ne kao udaljeni upravljački mehanizam, već kao integralni dio samog mehanizma. *Graničnu fiziološku vrijednost* ravnoteže soli u tijelu Hollenberg definira kao vrijednost iznad koje su sve druge vrijednosti povišene,¹¹⁰ nasuprot Bonventreu i Leafu koji su postavili hipotezu o uspostavljanju ravnoteže kontrolom povratnom spregom bez trajne granične vrijednosti (svaka razina unosa soli povezana je s različitim graničnim vrijednostima).¹¹¹ Brickerov fiziološki model s višestrukim *detektirajućim elementima* osjetljivim na volumen, *integrirajućim elementima* koji obrađuju detektirane podatke i *efektornim elementima* koji uključuju bubrežni i neurohumoralne čimbenike¹¹² osnovna je hipoteza o održavanju ravnoteže vode i soli u tijelu.

3.2. Dnevne fiziološke varijacije unosa i izlučivanja soli bubrežima

Uvriježeno je mišljenje da tjelesni kontrolni mehanizmi, prvenstveno bubrežni, u fiziološkim uvjetima održavaju volumen izvanstanične tekućine u uskim granicama unatoč dnevnim varijacijama unosa vode i soli.¹¹³ Prema citiranim autorima volumen plazme (definiran ukupnim volumenom izvanstanične tekućine i preraspodjelom tog volumena između intravaskularnog i ekstravaskularnog dijela Starlingovim silama) konstantna je vrijednost unatoč razlike u unosu soli hranom. Prema Walserovoj studiji¹⁰⁸ volumen izvanstanične tekućine varira oko 4 litre (30%) uz povećan unos soli hranom. Povećan unos soli hranom uzrokuje povećanje volumena izvanstanične tekućine, volumena plazme i ukupnog sadržaja soli u tijelu. Prema Seldinu¹¹⁴ vjerovanje da su volumen izvanstanične tekućine i kompozicija elektrolita u njemu održavani u uskim granicama bez obzira na unos soli u organizam je mit. Svojim istraživanjima pokazao je da smanjen unos soli uzrokuje prolaznu negativnu bilancu natrija, smanjenje volumena izvanstanične tekućine i aktiviranje kompenzatornih mehanizama zadržavanja natrija bubrežima. Povećan unos soli hranom dovodi do prolaznog porasta sadržaja natrija, povećanja volumena izvanstanične tekućine i supresije bubrežne reapsorpcije natrija. U oba slučaja postiže se ravnoteža uz promjenu volumena izvanstanične tekućine. U fiziološkim uvjetima volumen izvanstanične tekućine kontrolni je mehanizam bubrežnog izlučivanja soli, ovisan o unosu soli hranom.¹¹⁴

Ludwig je 1869. godine¹⁰⁸ zaključio da tjelesni sadržaj soli nije trajan, već ovisi o dnevnom unosu soli hranom. Prema njegovoj hipotezi povećanje unosa soli hranom ne prati povećanje natriureze tijekom tri dana, a rezultat je povećanje sadržaja natrija u tijelu. Nakon tri dana natriureza postaje jednaka dnevnom unosu soli, ukupan sadržaj natrija u tijelu ostaje na višoj razini. Uz smanjenje unosa soli hranom povećana natriureza je nepromijenjena tijekom slijedeća tri dana, a povećana ukupna količina natrija u tijelu se smanjuje. Strauss i suradnici su 1958. godine¹¹⁵ razradili hipotezu prema kojoj je dnevna natriureza funkcija ukupnog sadržaja soli u tijelu i unosa soli hranom u suvišku prema tjelesnim dnevnim potrebama. Ako osoba unese hranom 200 mEq natrija dnevno uz jednaku natriurezu, unesena količina natrija je u suvišku za potrebe organizma i održavat će se u tijelu samo za vrijeme trajno povišenog unosa. Ako se unos soli u organizam smanji, smanjivat će se i natriureza, Slika 3.2-1.



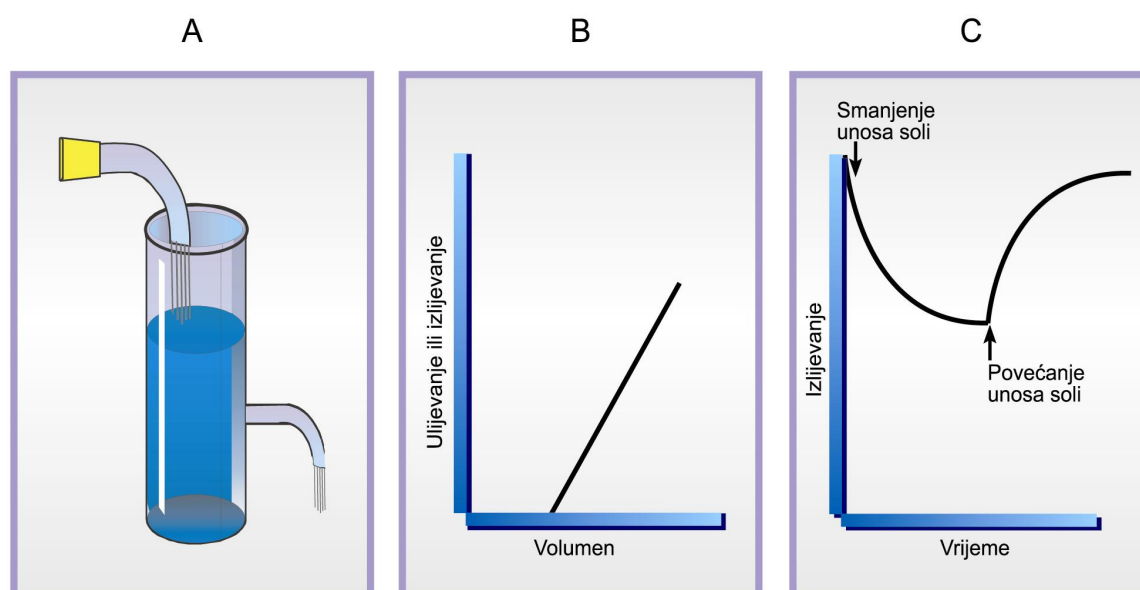
Slika 3.2–1. Kinetska koncepcija održavanja ravnoteže soli u tijelu.

Puna linija opisuje zadovoljavajuće hidriranu zdravu osobu u ležećem položaju, isprekidana linija opisuje istu osobu u stojećem položaju, točka C simbolizira osobu s trajno smanjenim unosom soli hranom, a točka A osobu s uobičajenom količinom soli u hrani. Reproduciran i modificirano prema Strauss MB, Lamdin E, Smith WP, Bleifer DJ. Surfeit and deficit of sodium: a kinetic concept of sodium excretion. Arch Intern Med 1958;102:527-36.¹¹⁵

Hollenberg¹¹⁰ je uveo termin *granične vrijednosti* za ukupan sadržaj soli u tijelu ispod kojeg se smanjuje natriureza. Prema njegovoj hipotezi fiziološka granična vrijednost ravnoteže soli u tijelu tjelesni je sadržaj natrijevog klorida bez unosa soli hranom. Zdrav organizam je većinu vremena u suvišku soli u tijelu zbog prehrambenih navika.¹⁰⁸ Uz smanjen unos soli hranom smanjenje natriureze nije odraz aktivacije mehanizma zadržavanja natrija, već su ti mehanizmi suprimirani smanjenjem ukupnog sadržaja soli u tijelu, odnosno progresivnim smanjenjem jačine signala za natriurezu. Uz povećan unos soli isti mehanizam aktivira i povećanu natriurezu. Porast unosa natrija za 15 mEq dnevno (to je manje od 1% ukupnog sadržaja natrija u tijelu) dovodi do momentalnog porasta natriureze.¹¹⁰ Bonventre i Leaf¹¹¹ sa svojom su hipotezom odbacili ideju fiksne *granične vrijednosti* ravnoteže soli u tijelu. Prema njihovoj hipotezi porast unosa soli hranom dovodi do porasta ukupnog sadržaja natrija u tijelu, porasta volumena izvanstanične tekućine, volumena plazme i porasta filtriranog i izlučenog natrija. Dakle porast unosa dovodi do povećane natriureze i sprečava zadržavanje natrija u tijelu i obrnuto kod smanjenog unosa soli. Stanje ravnoteže sadržaja soli u tijelu postiže se povratnom spregom kod povećanog i smanjenog unosa soli.

Hollenberg¹¹⁰ i Bonventre i Leaf¹¹¹ svojim hipotezama pretpostavljaju da postoji linearan odnos u stanju ravnoteže između logaritma unosa natrija ili natriureze i ukupnog sadržaja natrija u tijelu. Prema Walserovoj matematičkoj analizi¹⁰⁸ u stanju ravnoteže soli u tijelu postoji linearan odnos unosa natrija u tijelo ili natriureze s ukupnim sadržajem natrija u

tijelu. Kod smanjenog ili povećanog unosa natrija hranom natriureza je eksponencijalno smanjena ili povećana, Slika 3.2-2.



Slika 3.2-2. Hidrodinamički model održavanja ravnoteže soli u tijelu.

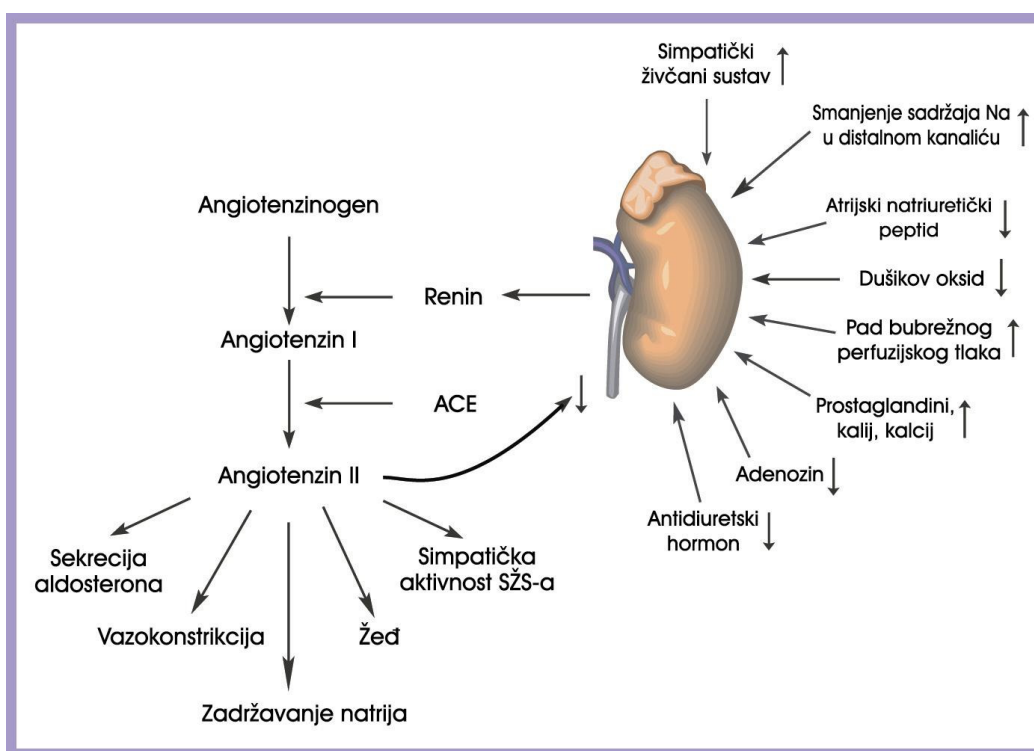
Nivo tekućine u cilindru (A) predstavlja ukupni izvanstanični sadržaj natrija u tijelu. Ulijevanje u cilindar predstavlja unos natrija hranom, izlivanje iz cilindra predstavlja natriurezu. Budući da je izlivanje srazmjerno tlaku tekućine iznad odvodnog otvora na cilindru, između volumena i ulijevanja (ili izlivanja) u stanju ravnoteže je linearan odnos (B). Kada se ulijevanje mijenja, odnos prema izlivanju postaje eksponencijalan (C). Reproducirano i modificirano prema Walser M. Phenomenological analysis of electrolyte homeostasis. U: Seldin DW, Giebisch G ur. The kidney: physiology and pathophysiology. 2. izdanje. New York (NY): Raven Press, Ltd; 1992. str. 31-43.¹⁰⁸

Uzimajući u obzir složenost kontrolnih mehanizama natriureze i činjenicu da zbir njihovih djelovanja dovodi do jednostavnog linearnog odnosa između natriureze i ukupnog sadržaja natrija u tijelu Walser je postavio hipotezu da pojedinačni kontrolni mehanizam djelujući samostalno dovodi do linearnog odnosa između natriureze i ukupnog sadržaja natrija u tijelu.¹⁰⁸ Walserov model primjenjiv je i na dnevne varijacije unosa vode, kalija, kalcija i magnezija, njihovo izlučivanje bubrezima i održavanje tjelesne ravnoteže. Sealey i Laragh¹¹⁶ postavili su hipotezu da se koordinacija ravnoteže natrija i kalija postiže ako je natriureza definirana omjerom: *sadržaj natrija u distalnom kanaliću/aktivnost aldosterona*; a kaliurija umnoškom: *sadržaj kalija u distalnom kanaliću × aktivnost aldosterona*, te time objasnili varijacije natriureze i kaliureze uz neovisne promjene unosa ovih kationa u tijelo.

3.3. Uloga renin-angiotenzin kaskade u održavanju ravnoteže soli u tijelu

Angiotenzin II, snažan vazokonstriktor i osnovni stimulus za lučenje aldosterona završni je čimbenik renin-angiotenzin sustava koja ima ključnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka i održavanja ravnoteže soli u tijelu.¹² Renin, prvi enzim RAA sustava reakcijom specifične hidrolize u cirkulaciji cijepa angiotenzinogen stvarajući decapeptid angiotenzin I koji angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) u plućima, bubregu i svim vaskularnim prostorima

cijepa na oktapeptid angiotenzin II. Daljnjim cijepanjem nastaje heptapeptid angiotenzin III, a djelovanjem angiotenzinaza niz razgradnih peptida bez biološke aktivnosti. Renin je proteolitički enzim koji se sintetizira i pohranjuje u jukstaglomerularnom aparatu bubrega kojeg sačinjavaju: aferentna i eferentna arteriola glomerula i dio distalnog kanalića bubrega, makula densa. Nastaje iz biološki inaktivne forme, prorenina, u granulama jukstaglomerularnih stanica. Obje forme se oslobađaju u aferentnu arteriolu i intersticijski prostor bubrežnog parenhima, odakle peritubularnim kapilarama ulaze u sistemni krvotok. Lučenje renina stimuliraju: aktivnost simpatičkog živčanog sustava cirkulirajućim kateholaminima (pretežno adrenalin), kateholaminima oslobođenim na živčanim završecima u bubrežnom parenhimu (pretežno noradrenalin) i izravnom stimulacijom β adrenergičkih receptora jukstaglomerularnih stanica i stanica makule dense; pad perfuzijskog tlaka bubrežne cirkulacije (unutarbubrežni baroreceptori); smanjenje sadržaja natrija u filtratu u distalnom kanaliću (natrij receptori makule dense) i prostaglandini, a inhibiraju ANP, angiotenzin II, antidiuretski hormon (ADH), dušikov oksid, adenozin i serumska koncentracija kalija i kalcija,¹¹⁷ Slika 3.3-1.



Slika 3.3–1. Renin-angiotenzin-aldosteron sustav.

Prikazani su čimbenici s učinkom na lučenje pohranjenog renina i renin-angiotenzin sustav s biološkim učincima angiotenzina II. Strelice usmjerene prema gore simboliziraju stimulaciju, strelice usmjerene prema dolje simboliziraju inhibiciju lučenja i biološkog učinka hormona.

Oslobađanje noradrenalina na završecima simpatičkih živčanih vlakana u mišićnom sloju aferentne arteriole najvažniji je poticaj za lučenje renina u cirkulaciju kao odgovor na uspravljanje iz ležećeg položaja tijela, pad krvnog tlaka ili smanjenje ukupnog sadržaja soli u tijelu. Jukstaglomerularne stanice (modificirane arteriolarne glatke mišićne stanice) imaju ulogu baroreceptora, reagiraju na promjene transmuralnog tlaka u aferentnoj arterioli i

oslobađaju renin.¹¹⁸ Ovim mehanizmom povratne sprege kontrolira se sekrecija aldosterona ovisna o sistemnom krvnom tlaku i/ili volumenu izvanstanične tekućine.¹¹⁹ Direktna inhibicija lučenja renina angiotenzinom II nazvana *kratka povratana sprega* nije posredovana promjenama volumena ili krvnog tlaka. Njezin učinak može se izmjeriti kao porast sekrecije renina uz liječenje ACE inhibitorima, ili supresija sekrecije renina infuzijom angiotenzina II.¹¹ Biološki aktivan renin ima poluživot u plazmi 10-20 minuta, najvećim djelom metabolizira se u jetri.

Angiotenzinogen je α_2 globulin najvećim dijelom sintetiziran u jetri pod kontrolom glukokortikoida i angiotenzina II. Angiotenzin I je bez biološkog djelovanja u fiziološkim uvjetima. Uz povećanu koncentraciju ima učinke slične angiotenzinu II: vazokonstrikciju, porast krvnog tlaka, izaziva žeđ, oslobađa kateholamine iz nadbubrežne žlijezde i stimulira lučenje noradrenalina iz živčanih simpatičkih stanica na periferiji. ACE je peptidil dipeptidaza smještena u endotelu svih kapilara, djelomično se otpušta u cirkulaciju gdje također ima biološki učinak. Najveća mu je koncentracija u membranama endotelnih stanica krvnih žila pluća gdje se angiotenzin II najvećim dijelom stvara i oslobađa u sistemni krvotok. ACE je nespecifičan enzim, osim hidrolize angiotenzina I cijepa bradikinin, metenkefalin, supstanciju P i neurotensin. Do sada su brojna istraživanja pokazala prisutnost glasničke ribonukleinske kiseline (mRNA) za sintezu renina, angiotenzinogena i ACE u bubregu, mozgu, srcu, nadbubrežnim žlijezdama, žlijezdama slinovnicama, testisima, jajnicima, hipofizi, glatkim mišićnim stanicama i krvnim žilama. Čini se da renin-angiotenzin sustav u pojedinim organima ima autokrino djelovanje na funkciju pojedinog organa.¹¹⁷

Angiotenzin II je najznačajniji stimulus za sintezu i lučenje mineralokortikoida aldosterona u zoni glomerulozi kore nadbubrežne žlijezde. Pored toga ima niz bioloških učinaka: vazokonstrikciju, zadržavanje natrija bubrežima, stimulaciju žeđi i simpatičke aktivnost središnjeg živčanog sustava (SŽS-a),¹²⁰ Slika 3.3.-1. Krvožilni sustav i bubrezi posebno su osjetljivi na vazokonstriktorno djelovanje angiotenzina II, on podiže krvni tlak neposrednim učinkom na arteriole i posrednom stimulacijom simpatičkog živčanog sustava. Renin-angiotenzin sustav ima važnu ulogu u autoregulaciji bubrežnog protoka krvi i glomerularne filtracije. Angiotenzin II održava glomerularnu filtraciju i smanjuje bubrežni protok krvi dovodeći do porasta frakcije filtracije vazokonstrikcijom eferentne arteriole. U visokim koncentracijama angiotenzin II uzrokuje vazokonstrikciju i aferentne arteriole glomerula, smanjenje bubrežnog protoka krvi i glomerularne filtracije.¹¹⁸ Angiotenzin II i angiotenzin III imaju sličnu biološku aktivnost u stimuliranju sinteze aldosterona, angiotenzin III nema značajnijeg utjecaja na krvni tlak, a čini se da su in vivo nadbubrežne žlijezde osjetljivije na razinu angiotenzina II od glatkih mišićnih stanica krvnih žila.¹¹

Angiotenzin II ostvaruje biološke učinke vezanjem na dva različita receptora na membrani stanice.¹²¹ AT₁ receptor pronađen je u krvnim žilama bubrega, nadbubrežne žlijezde i srca, putem njega ostvaruju se kardiovaskularni i bubrežni učinci angiotenzina II. AT₂ receptor pronađen je u mozgu, srcu, srži nadbubrežne žlijezde i bubrezima, biološka uloga mu još nije posve jasna, u pokusnih životinja dokazana je uloga AT₂ receptora u kontroli sekrecije renina.¹²¹

3.4. Uloga aldosterona u održavanju ravnoteže soli u tijelu

Aldosteron je mineralokortikoid kojeg luči zona glomeruloza kore nadbubrežne žlijezde. Sudjeluje u kontroli izlučivanja natrija i kalija iz organizma. Fiziološki dovodi do reapsorpcije natrija i sekrecije kalija i vodikovog iona u širokom dijelu uzlaznog kraka Henleove petlje i sabirnim kanalićima bubrega. Lučenje mu je kontrolirano s ukupnim sadržajem natrija u tijelu, unosom natrija hranom, renin-angiotenzin sustavom, adrenokortikotropnim hormonom hipofize, sadržajem kalija u izvanstaničnoj tekućini i ANP-om koji izravno smanjuje sekreciju aldosterona, a posredno smanjuje reninsku aktivnost plazme.¹¹ Razina lučenja aldosterona obrnuto je srazmjerna unosu natrija u tijelo. Ciljni organi djelovanja aldosterona su bubrezi, slinovnice i debelo crijevo. Ciljne stanice djelovanja aldosterona u bubregu su: 1) epitelne stanice kortikalnog dijela sabirnog kanalića koji ima najviše receptorskih mjesta za vezanje aldosterona, tu se odvija najveći dio reapsorpcije natrija i sekrecije kalija i vodikovog iona, 2) epitelne stanice medularnog dijela sabirnog kanalića gdje aldosteron izravno stimulira lučenje vodikovog i bikarbonatnog iona neovisno i 3) epitelne stanice širokog dijela uzlaznog kraka Henleove petlje gdje aldosteron posredno dovodi do povećane reapsorpcije natrija, Slika 3.4-1.

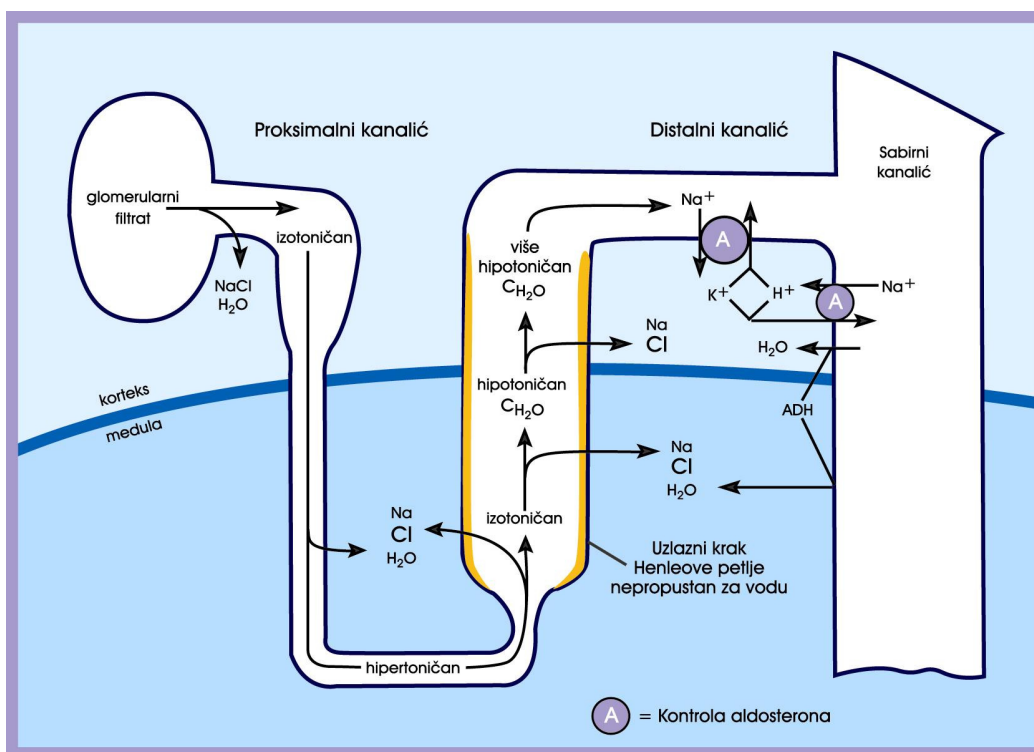
Efektivni arterijski volumen krvi osnovni je signal za zadržavanje ili izlučivanje natrija bubrezima. Pri smanjenju efektivnog arterijskog volumena krvi udruženog sa smanjenim sadržajem natrija smanjeni su minutni volumen i sistemni krvni tlak. To je signal za otpuštanje kateholamina i aktivaciju neurohumoralnih refleksa i RAA sustava. Učinak je umjeren porast sistemnog krvnog tlaka, nedovoljan za zadovoljavajuću bubrežnu perfuziju, što rezultira smanjenjem glomerularne filtracije i unutarbubrežnom preraspodjelom protoka krvi i povećanom reapsorpcijom natrija. Porast efektivnog arterijskog volumena krvi uzrokuje porast perfuzije bubrega, supresiju neurohumoralnih refleksa i natriurezu.

U glomerulu se stvara ultrafiltrat plazme bez proteina brzinom 120 ml/min, 99% se reapsorbira putujući nefronom održavajući ravnotežu volumena izvanstanične tekućine i njezina sastava. Duž nefrona natrij se reapsorbira na tri mjesta: u proksimalnom kanaliću, uzlaznom kraku Henleove petlje, u distalnom i sabirnom kanaliću, Slika 3.4-1.

U proksimalnom kanaliću reapsorbira se izotonički 60-70% filtriranog natrija i vode aktivnom reapsorpcijom natrija i pasivnom reapsorpcijom vode. Stupanj reapsorpcije iz proksimalnog kanalića u peritubularne kapilare upravo je srazmjeran s kapilarnim onkotskim tlakom i obrnuto je srazmjeran s kapilarnim hidrostatskim tlakom.¹¹⁸ U daljnjem toku filtrata neophodna je energija da bi se preostali natrij reapsorbirao u intersticijski prostor i dalje u krvotok. Na^+/K^+ ATP-aza omogućuje reapsorpciju natrija održavajući intracelularnu koncentraciju natrija niskom, a koncentraciju kalija visokom u epitelnim stanicama duž kanalića.¹²²

Na početku Henleove petlje filtrirana tekućina je izotonična. Tanki silazni krak Henleove petlje koji zadire duboko prema meduli bubrega nepropustan je za otopljene tvari u filtratu čineći ga sve više koncentriranim. Uzlazni krak Henleove petlje nepropustan je za vodu, a omogućuje prijenos natrija i klorida što održava intersticij medularnog dijela bubrega

hipertoničnim. Natrijev i kloridni ion čine intersticij hipertoničnim tek manjim dijelom, glavni činilac hipertoničnosti je ureja koja se reapsorbira u medularnom dijelu sabirnih kanalića. Napredujući uzlaznim krakom Henleove petlje prema distalnom kanaliću filtrat postaje sve više diluiran zbog aktivnog transporta klora i pasivnog transporta natrija.

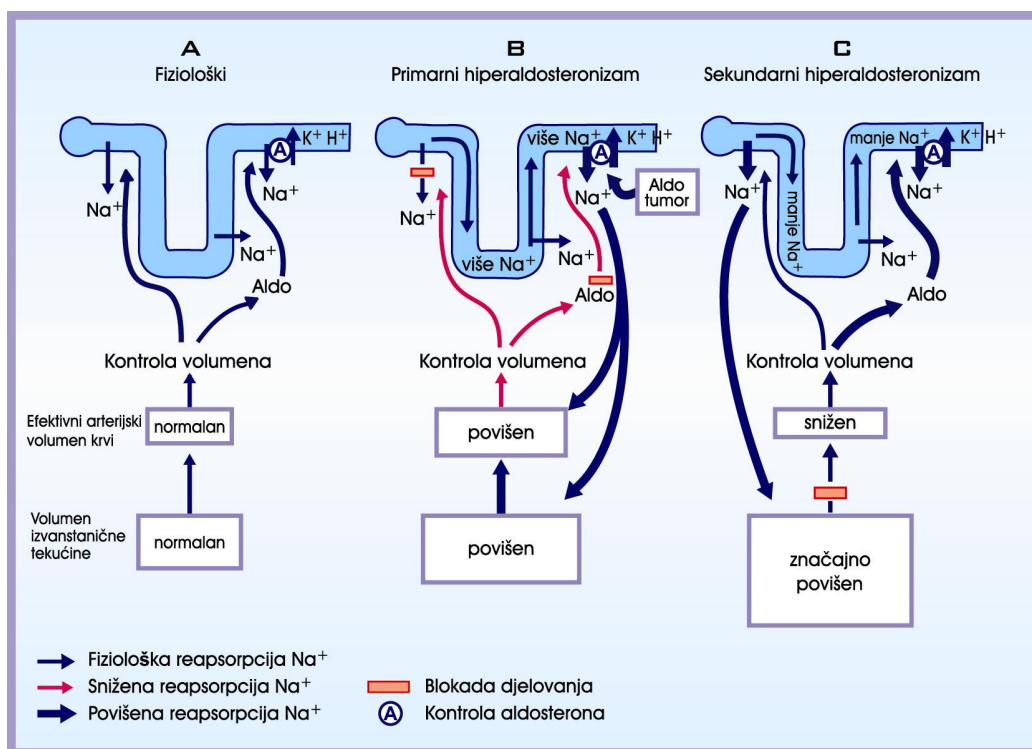


Slika 3.4–1. Transport vode i elektrolita glomerularnim filtratom duž nefrona. Prikazana su mjesta reapsorpcije vode i elektrolita iz glomerularnog filtrata duž nefrona.

U distalnom kanaliću reapsorbira se manje od 20% sadržaja filtrata.¹²³ Reapsorpcija natrija, klora i vode neovisna je u distalnom kanaliću. Distalni kanalić ima mogućnost selektivne prilagodbe na sadržaj i koncentraciju elektrolita u filtratu u odnosu na trenutne potrebe diktirane dnevnim unosom soli i vode, odnosno izvanbubrežnim gubicima. Aktivna reapsorpcija natrija rezultira negativnim nabojem intraluminalno u distalnom kanaliću i čini da kloridni ion pasivno slijedi natrij zbog elektrokemijskog gradijenta. U odsutnosti ADH čitav distalni kanalić nepropustan je za vodu, reapsorpcija natrija i klorida dovodi do dilucije filtrata.¹²³ U kortikalnom i medularnom dijelu sabirnih kanalića nastaje aktivna reapsorpcija natrija protiv visokog elektrokemijskog gradijenta uz prisutnost aldosterona,¹²⁴ Slika 3.4-2 A. Aldosteron ima zanemariv utjecaj na reapsorpciju natrija u medularnom dijelu sabirnih kanalića, u tom dijelu posreduje u zakiseljavanju urina jedinstvenim mehanizmom prometa vodikovog i bikarbonatnog iona neovisnog od transporta natrija.^{11,12,125}

Kortikalni dio sabirnih kanalića sastavljen je od dvije vrste epitelnih stanica. Jedne su odgovorne za transport natrija i kalija, a druge za aktivnu sekreciju vodikovih i bikarbonatnih iona s dva neovisna mehanizma pod utjecajem aldosterona. Mehanizam djelovanja aldosterona ulazak je steroida u stanicu i vezanje za receptorski protein u

citoplazmi.¹¹ Sam čin vezanja transformira receptor koji se u jezgri stanice veže na specifično mjesto na DNK, uzrokuje učinak ili kočenje regulatornog gena za sintezu proteina koji je posrednik učinka steroida.¹² U citoplazmi stanice isti je receptor za vezanje mineralokortikoida i glukokortikoida. Iako se glukokortikoidi u krvi u odnosu na aldosteron nalaze u suvišku, aldosteron se s većim afinitetom veže za receptore zbog: pretežnog djelovanja na ciljne organe i aktivosti enzima dehidrogenaze koji u prisutnosti aldosterona cijepa glukokortikoide na metabolite sa zanemarivim afinitetom vezanja za receptor. Afinitet receptora jednak je za oba hormona u drugim organima, a budući da se glukokortikoidi nalaze u većoj koncentraciji oni se i više vežu.¹¹ Epitelne stanice kortikalnog dijela sabirnih kanalića bubrega na podražaj aldosterona odgovaraju na dva načina: 1) rana faza: u prvih nekoliko sati (1-3 sata) raste broj natrijevih kanala u membrani stanice te je veći utok natrija u intersticij bubrega. Sam povećan utok natrija otponac je za povećano otvaranje kalijevih kanala i njegovo pojačano izlučivanje i za aktivaciju djelovanja već postojeće Na^+/K^+ ATP-aze; 2) kasna faza: nakon 24 sata pod djelovanjem aldosterona dolazi do povećane sinteze novih Na^+/K^+ pumpa u membrani stanice i zbog toga povećane reapsorpcije natrija i sekrecije kalija.¹²



Slika 3.4–2. Kontrola lučenja aldosterona i njegov učinak na epitelne stanice duž nefrona. Prikazana su mjesta djelovanja u širokom dijelu uzlaznog kraka Henleove petlje, kortikalnom i medularnom dijelu sabirnih kanalića fiziološki (A), u primarnom (B) i sekundarnom hiperaldosteronizmu (C). Hiperaldosteronizam je klinički sindrom koji nastaje zbog učinka aldosterona u suvišku. Dnevni ritam lučenja aldosterona ovisi o položaju tijela, volumenu izvanstanične tekućine, efektivnom arterijskom volumenu krvi, unosu soli hranom i izvanbubrežnom gubitku natrija.

Sekundarni hiperaldosteronizam nevezan je za bolest nadbubrežne žlijezde. Prolazni sekundarni hiperaldosteronizam zabilježen je u zdravih dobrovoljaca hranjenih djetom s 20 mEq soli dnevno uz smanjenje ukupnog sadržaja natrija u tijelu i plazmatsku koncentraciju

aldosterona jednaku koncentraciji zabilježenoj kod bolesnika s tumorom nadbubrežne žlijezde. Efektivni arterijski volumen krvi bio im je snižen uz povećanu reapsorpciju natrija u proksimalnom kanaliću. Istovremeni pad perfuzijskog tlaka bubrega stimulirao je sekreciju renina i aktivaciju renin-angiotenzin sustava, povećano lučenje aldosterona i povišenu reapsorpciju natrija u sabirnom kanaliću. Unatoč povećanoj razini aldosterona nije registrirana hipokalijemija i/ili metabolička alkalozna zbog sniženog sadržaja natrija u filtratu u sabirnom kanaliću. Kada je unos soli hranom normaliziran, zadržavanje natrija povećanom reapsorpcijom u proksimalnom i sabirnom kanaliću rezultiralo je porastom efektivnog arterijskog volumena krvi.¹¹⁹ Trajni sekundarni hiperaldosteronizam, Slika 3.4.-2 C, javlja se u bolestima s edemima. Efektivni arterijski volumen krvi trajno je snižen i aktivira RAA kaskadu. Zbog povećane reapsorpcije natrija u proksimalnom kanaliću i male dostave natrija u sabirni kanalić, visoka koncentracija aldosterona ne uzrokuje hipokalijemiju i/ili metaboličku alkalozu. Tek primjenom diuretika i povećanjem dostave natrija glomerularnim filtratom u sabirni kanalić sekundarni hiperaldosteronizam će biti praćen hipokalijemijom i/ili metaboličkom alkalozom. U primarnom hiperaldosteronizmu, Slika 3.4.-2 B, značajno je povišena reapsorpcija natrija u sabirnom kanaliću. Zadržavanje soli i vode povećavaju volumen izvanstanične tekućine i dovode do porasta efektivnog arterijskog volumena krvi koji smanjuje reapsorpciju natrija u proksimalnom kanaliću, poništavajući učinak povećane reapsorpcije u distalnom kanaliću. Nova ravnoteža uspostavlja se porastom volumena izvanstanične tekućine bez formiranja edema, bolesnik je ostvario *bijeg od učinka aldosterona* uz tešku hipokalijemiju i metaboličku alkalozu.¹²⁴

3.5. Natriuretički hormoni

Niz pokusnih i kliničkih opažanja pokazalo je da je bubrežna kontrola ravnoteže soli u tijelu kompleksnija od veličine glomerularne filtracije i o aldosteronu ovisne reapsorpcije natrija. Pokusom na modelu križnog krvotoka pasa, de Wardener i suradnici¹²⁶ pokazali su 1961. godine da natriureza u uvjetima povećanja cirkulirajućeg volumena infuzijom fiziološke otopine postoji i uz stezanje aorte, a time i drastično smanjenje glomerularne filtracije u pokusnih životinja. Time su autori nedvosmisleno dokazali da postoji smanjena reapsorpcija natrija u sabirnom kanaliću potpuno neovisna od promjena u veličini glomerularne filtracije i mehanizma lučenja i aktivnosti aldosterona, odnosno, da su fiziološke varijante natriureze uvjetovane tubularnom reapsorpcijom neovisnom od ova dva čimbenika, te su pokrenuli potragu za *trećim čimbenikom* koji bi u tome sudjelovao. Lee i de Wardener¹²⁶ objavili su 1974. godine pretpostavku da postoje natriuretički humoralni čimbenici s biološkim učinkom nakon povećanja cirkulirajućeg volumena infuzijom fiziološke otopine. U to vrijeme znalo se da progesteron i neki njegovi metaboliti imaju natriuretički učinak zahvaljujući sposobnosti kompetitivne inhibicije aktivnosti aldosterona na ciljnim mjestima vezanja na epitelnim stanicama sabirnih kanalića. Iako progesteron i 17 α -hidroksi progesteron imaju dokazan natriuretički učinak u trudnoći i u kongenitalnoj adrenalnoj displaziji, ni jedan od njih nema izravan učinak na ravnotežu soli u fiziološkim uvjetima.¹²

Ideja o humoralnom čimbeniku (čimbenicima), cirkulirajućem natriuretičkom hormonu, prvi put je potvrđena pronalaskom digitalisu slične supstancije u plazmi pasa, nakon povećanja cirkulirajućeg volumena fiziološkom otopinom.¹²⁷ Posljednjih dvadeset godina u literaturi je opisan niz hormona i neurotransmitera s natriuretičkim djelovanjem. S obzirom

na mjesto djelovanja mogu se podijeliti na cirkulirajuće: atrijski natriuretički peptidi, digitalisu slična supstancija, kalcitonin, glukagon, paratiroidni hormon, vazopresin, oksitocin, melatonin stimulirajući hormon; i tkivne: prostaglandini, leukotrieni, kalikrein-kinin sustav i neurotransmiteri (acetilholin, dopamin, supstancija P, neuropeptid Y, vazoaktivni intestinalni peptid). Atrijski natriuretički peptidi skupina su peptida s nizom bioloških učinaka uključujući natriurezu, cirkuliraju u plazmi, plazmatska koncentracija im se povećava nakon povećanja cirkulirajućeg volumena krvi.²² Stvaranje atrijskih natriuretičkih peptida kodirano je s najmanje tri gena: atrijski natriuretički peptid (ANP, 28 aminokiseline), moždani natriuretički peptid (BNP 32 aminokiseline), C tip natriuretički peptid (CNP 22 aminokiseline) i urodilatin (ANP 32 aminokiseline).²³ Oni su strukturno slični peptidi koji sudjeluju u integriranoj kontroli bubrežne i kardiovaskularne funkcije. Različiti su im mehanizmi kontrole sinteze i oslobađanja, te cirkulirajuće i tkivne koncentracije. Dok su njihovi fiziološki učinci predmet brojnih pokusnih i kliničkih istraživanja, učinici u bolestima su znatno bolje dokumentirani.

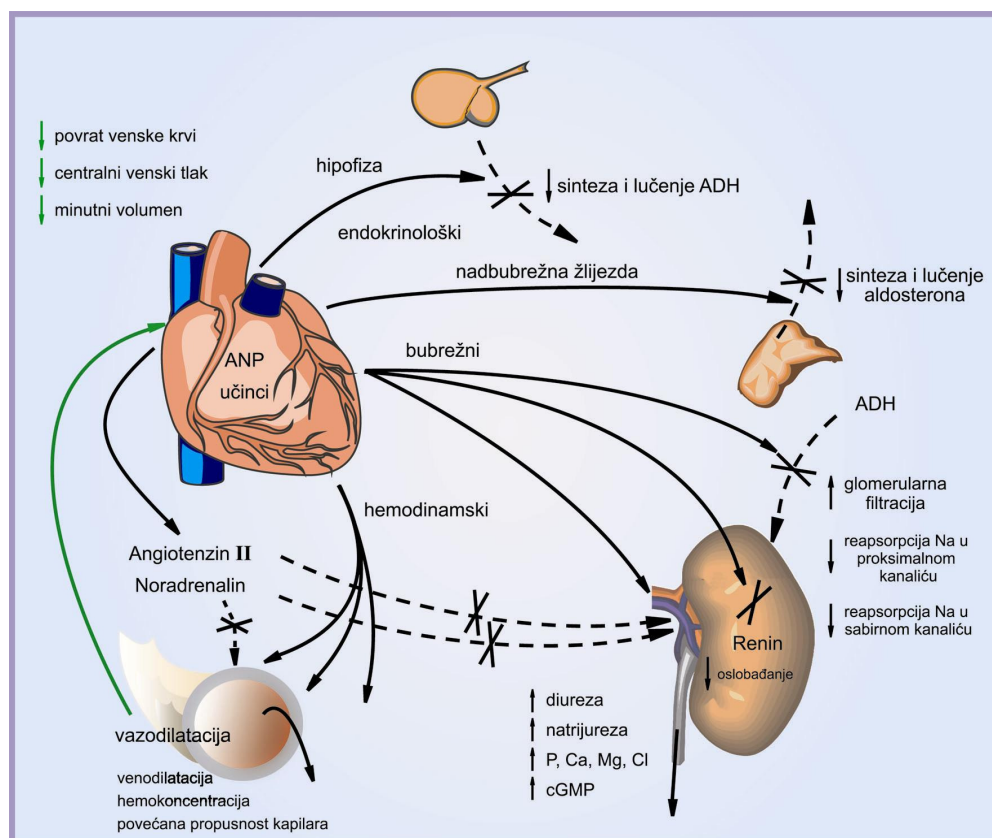
Sekrecija ANP-a i BNP-a ovisi o osnovnoj srčanoj bolesti i različitom stupnju prepunjenosti atrija i ventrikula srca. Porast plazmatske razine ANP-a odraz je prepunjenosti atrija (npr. mitralna stenoza), a BNP-a prepunjenosti ventrikula (npr. dilatativna kardiomiopatija).¹²⁸ BNP pretežno je sintetiziran u lijevom ventrikulu. U fiziološkim uvjetima plazmatska koncentracija BNP-a iznosi 1/6 plazmatske koncentracije ANP-a. Iako ima slične biološke učinke kao ANP, pokazuje manji afinitet za vezanje na membranski natriuretički receptor, poluživot u plazmi mu je 8-20 minuta. Najviše vrijednosti hormona registrirane su kod bolesnika s teškom srčanom dekompenzacijom u okviru dilatativne kardiomiopatije.¹²⁹ Kod bolesnika s umjerenim stupnjem srčane dekompenzacije BNP smanjuje volumen punjenja lijevog ventrikula i udarni volumen, povećava ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula i frekvenciju rada srca, nema utjecaj na minutni volumen, sistemnu vaskularnu rezistenciju i arterijski tlak.¹³⁰

CNP je do sada otkriven u SŽS-u i u endotelnim stanicama krvnih žila gdje ima parakrino djelovanje smanjujući tonus i proliferaciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila nakon ozljede endotela.¹³⁰ Infuzija CNP-a zdravim dobrovoljcima povisila je plazmatsku koncentraciju CNP-a 60 puta u odnosu na bazalnu vrijednost, bez mjerljivih učinaka na hemodinamske pokazatelje i natriurezu.¹³¹ Urodilatin najvjerojatnije nastaje iz proANP-a u epitelnim stanicama kortikalnog dijela sabirnog kanalića, luči se u lumen kanalića i izlučuje urinom. Fiziološka funkcija bi mu mogla biti inhibicija reapsorpcije natrija u medularnom dijelu sabirnog kanalića.¹³⁰

3.6. Uloga atrijskog natriuretičkog peptida u održavanju ravnoteže soli u tijelu

ANP je polipeptidni hormon sintetiziran u miocitima atrija srca, on je vazodilatator i natriuretik,¹³² sudjeluje u kontroli ravnoteže tjelesne tekućine i ukupnog sadržaja soli u tijelu u zdravlju i bolesti integrirajući kardiovaskularne, endokrinološke i bubrežne funkcije tijela.¹³³ Oslobađa se u cirkulaciju kao odgovor na rastezanje stijenki atrija zbog centralne hipervolemije i zbog povišenog krvnog tlaka. Smanjuje sistemni krvni tlak stimulacijom izlučivanja vode i natrija bubrežima, reducirajući volumen izvanstanične tekućine, relaksacijom glatkih mišićnih stanica krvnih žila i učincima u mozgu i nadbubrežnim

žlijezdama gdje inhibira stvaranje, lučenje i aktivnost RAA sustava, ADH-a i katecholamina,¹³⁴ Slika 3.6-1.



Slika 3.6–1. Fiziološki endokrinološki, bubrežni i hemodinamski učinci atrijskog natriuretičkog peptida.

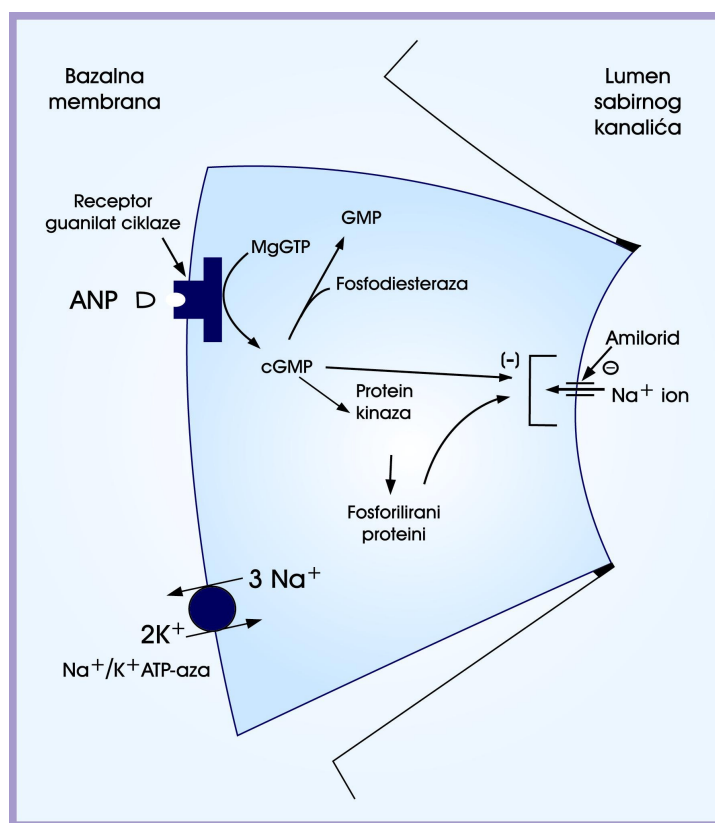
Nekoliko je čimbenika u neposrednoj kontroli sekrecije ANP-a.¹³⁵ U in vitro pokusima rastezanje tkiva atrijske dovodi do povećanog izlučivanja ANP-a.²³ U studijama na životinjskim modelima atrijski tlak¹³⁶ i/ili rastezljivost atrijske,¹³⁷ frekvencija kontrakcija atrijske,¹³⁶ intravaskularni volumen¹³⁸ i aktivnost baroreceptora¹³³ do sada su dokazani kao čimbenici u oslobađanju ANP-a u cirkulaciju. Budući da je rastezljivost atrijske dobar pokazatelj porasta intravaskularnog volumena¹³⁸ plazmatska razina ANP-a dobra je mjera popunjenosti cirkulacije, ona raste s porastom intravaskularnog volumena i obrnuto.¹³⁹ Podaci o kontroli otpuštanja ANP-a u srčanim bolestima ljudi i dalje su podijeljeni: dokazana je važnost atrijskog tlaka punjenja¹⁴⁰ i rastezljivosti atrijske, odnosno atrijskog volumena punjenja.¹²⁸

U zdravom tijelu ANP smanjuje krvni tlak i povećava frekvenciju rada srca, a kao potentni vazodilatator posebno je aktivan u relaksaciji vazokonstrukcije arterija inducirane angiotenzinom II.¹⁴¹ Povećava propusnost kapilara i prelijevanje tekućine u intersticijski prostor s posljedičnom hemokonzentracijom, dilatacijom vena smanjuje povrat venske krvi u desni atrij, smanjuje centralni venski tlak i minutni volumen.¹³⁰ Budući da smanjuje sekreciju renina¹³² i aldosterona,¹³⁴ ima ulogu endogenog antagonista RAA sustava u

kontroli ravnoteže soli u tijelu. Nekoliko studija do sada je pokazalo da je ANP fiziološki natriuretički hormon: akutno povećanje volumena plazme intravenskom infuzijom fiziološke otopine,¹⁴² povećan unos soli u hrani,¹³⁰ test pretklona¹⁴³ i pokus imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata²⁴ doveli su do povećane plazmatske koncentracije ANP-a,¹⁴³ suprotno od testa stajanja, smanjenog unosa soli hranom i primjene diuretika.¹⁴³ Važno je pitanje da li je registriran porast plazmatskog ANP-a dostatan za natriurezu. Studije doze i učinka¹⁴⁴ pokazale su da je za natriuretički učinak ANP-a potreban plazmatski porast 5 do 10 puta veći od ishodišne vrijednosti. Tako veliki porast plazmatskog ANP-a može izazvati intravenska infuzija velike količine fiziološke otopine.¹⁴⁵ Fiziološki pokusi poput intravenske infuzije 500 ml fiziološke otopine tijekom 45 minuta,¹⁴⁴ imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata²⁴ ili povećanog unosa soli hranom¹⁴⁵ dovode do prolaznog dvostrukog porasta plazmatskog ANP-a, koji u posljednjem citiranom pokusu traje 1-3 tjedna. Rezultati citiranih studija sugeriraju da bi ANP mogao biti značajan u kontroli natriureze pri akutnom povećanom unosu soli hranom, a da bi drugi čimbenik/čimbenici mogli biti značajniji u kroničnoj svakodnevnoj regulaciji ravnoteže soli u tijelu.¹⁴⁵

Poluvrijeme života cirkulirajućeg ANP-a je 2-4 minute, razgrađuje se pretežno u epitelnim stanicama proksimalnog kanalića nefrona proteolizom neutralnom endopeptidazom EC 24.11¹⁴⁶ i/ili vezanjem za specifični receptor s funkcijom čistača.¹⁴³ Receptori za vezanje ANP-a pronađeni su u bubrežnim arterijama, glomerulu, medularnom dijelu vaza rekta i sabirnog kanalića.¹⁴⁷ Vežući se na receptor u ciljnim tkivima ANP aktivira membransku gvanilat ciklazu i katalizira nastanak cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP), koji stimulira protein kinazu i fosforilira intracelularne proteine,¹⁴³ Slika 3.6-2. Dokaz nakupljanja cGMP-a stimulacijom ANP-om u glomerulima i medularnom dijelu sabirnog kanalića dokaz je direktnog učinka ANP-a na te dijelove nefrona.¹³³ Učinak ANP-a u bubregu uključuje porast bubrežnog protoka plazme, porast glomerularne filtracije, smanjenje reapsorpcije natrija duž nefrona, smanjenje reapsorpcije vode posredovane s ADH i smanjuje lučenje renina. Istovremeno inhibira sintezu i lučenje aldosterona, ADH i vazokonstriktorni učinak angiotenzina II i noradrenalina. Porast bubrežnog protoka plazme uzrokovan je neposrednim učinkom ANP-a na bubrežne krvne žile, a porast glomerularne filtracije djelomična je posljedica neposrednog učinka ANP-a na glomerul, a djelomično učinka na porast bubrežnog protoka plazme.¹⁴⁷ Budući da je moguće dokazati porast glomerularne filtracije s porastom diureze bez porasta bubrežnog protoka plazme, to je posredni pokazatelj da ANP ima neposredan učinak na glomerul.¹⁴⁸ Porast glomerularne filtracije povećava sadržaj natrija u filtratu i može djelomično objasniti natriuretički učinak ANP-a.

ANP-om posredovana diureza i natriureza daleko su veće od onih izazvanih drugim pokusima koji povećavaju glomerularnu filtraciju.¹⁴¹ Intravenska primjena ANP-a u dozi koja ne povećava glomerularnu filtraciju dovodi do značajne diureze i natriureze.²⁶ Učinak ANP-a na medularni dio vaza rekta mogao bi dovesti do porasta medularnog protoka krvi bez povećanja ukupnog bubrežnog protoka krvi i uzrokovati povećanu diurezu i natriurezu.¹⁴⁰ Točan mehanizam kojim ANP povećava glomerularnu filtraciju za sada je nepoznat. ANP izaziva vazodilataciju aferentne arteriole i vazokonstrikciju eferentne arteriole¹⁴¹ što rezultira porastom hidrauličkog tlaka na glomerularnoj bazalnoj membrani i dovodi do porasta glomerularne filtracije. Neposredni učinak ANP-a na glomerularne mezangijske stanice dovodi do relaksacije i vjerojatno porasta koeficijenta glomerularne ultrafiltracije.¹⁴⁸



Slika 3.6–2. Reapsorpcija natrija i učinka ANP-a u epitelnim stanicama medularnog dijela sabirnog kanalića. Natrijev ion ulazi u stanicu kroz natrijev kanal osjetljiv na amilorid zbog elektrokemijskog gradijenta za natrijev ion koji stvara Na^+/K^+ ATP-aza smještena na bazalnoj membrani sabirnog kanalića. ANP inhibira ulaz natrijevog iona u stanicu preko energetskog sustava stvarajući cGMP i uzrokujući fosforilaciju regulatorne jedinice natrijevog kanala cGMP ovisnom protein kinazom.¹⁴⁷

Pokusne studije s mikropunkcijom nefrona¹⁴⁹ pokazuju da ANP značajno smanjuje reapsorpciju natrija u medularnom dijelu sabirnog kanalića, bez učinka u proksimalnom kanaliću. Studije klirensa litija¹⁵⁰ pokazuju da bi ANP mogao imati učinak na reapsorpciju natrija i u proksimalnom kanaliću, gdje inhibira Na^+/P_i kotransport i Na^+/H^+ antitransport.¹⁵¹ Povećana dostava filtrata u proksimalnom kanaliću nije praćena i povećanom reapsorpcijom natrija možda zbog učinka ANP-a na epitelne stanice proksimalnog kanalića, posebno onih koje su izložene djelovanju angiotenzina II.¹⁴¹ U korikalnom dijelu sabirnog kanalića ANP smanjuje reapsorpciju natrija i reapsorpciju vode ovisnu o ADH. U medularnom dijelu sabirnog kanalića ANP inhibira kompenzatornu fiziološku reapsorpciju filtrata i dovodi do natriureze. Taj učinak ostvaruje: 1.) smanjujući reapsorpciju čiste vode peritubularnim kapilarama i time mijenja transepitelne sile; 2.) smanjujući sekreciju renina i aldosterona posredno smanjuje učinak aldosterona i 3.) ima neposredan učinak na epitelne stanice medularnog dijela sabirnog kanalića¹⁵¹ gdje inhibira reapsorpciju natrija na natrijskom kanalu osjetljivom na amilorid smještenog na luminalnoj strani sabirnog kanalića,¹⁵² Slika 3.6-2.

4. NEUROHUMORALNA KONTROLA RAVNOTEŽE SOLI U CIROZI JETRE

4.1. Renin-angiotenzin-aldosteron sustav u cirozi jetre bez ascitesa

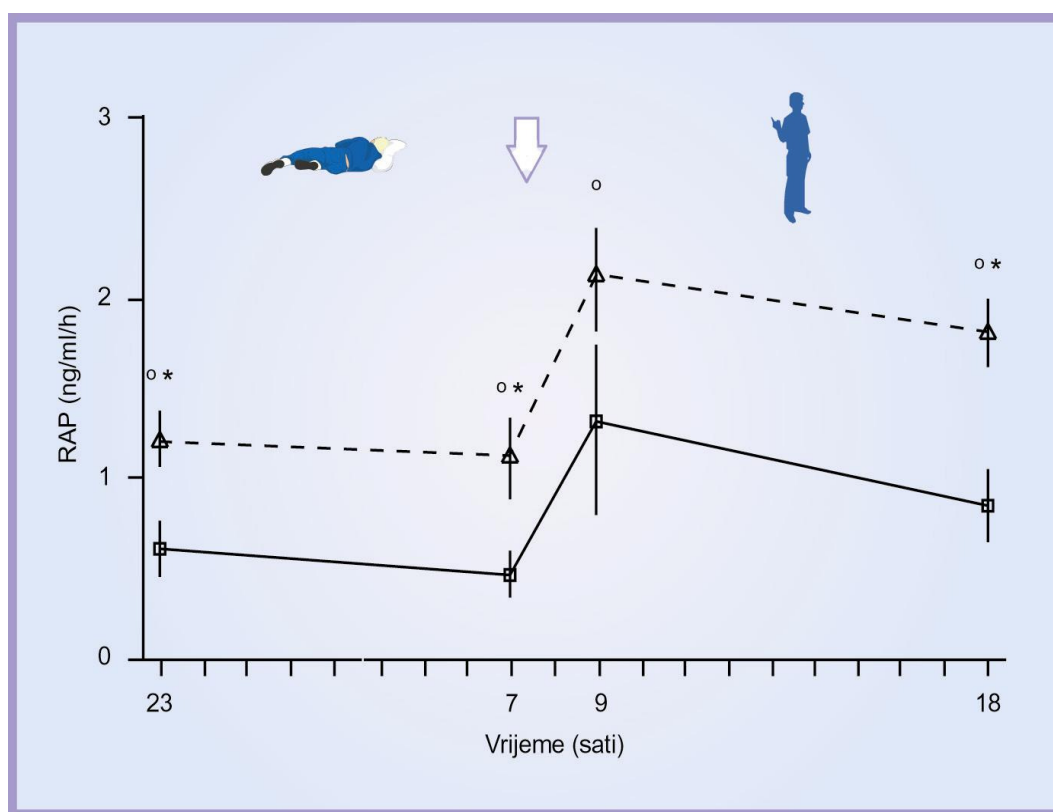
Laboratorijski pokazatelji aktivnosti RAA sustava su reninska aktivnost plazme (RAP) i plazmatska koncentracija aldosterona. Iako su posljednjih godina razvijeni testovi za određivanje prorenina i renina u plazmi rutinski je upotrebljavan test određivanje RAP-a, mjere intrinzičke sposobnosti plazme stvaranja angiotenzina I tijekom inkubacije na 37 °C. Iako je kod bolesnika s kompenziranom cirozom jetre sačuvan dnevni ritam lučenja renina,¹⁰ u ležećem položaju i uz dijetu sa smanjenim unosom soli u hrani, ti bolesnici imaju snižene vrijednosti RAP-a u jutarnjem mjerenju i poslijepodnevnom porastu u odnosu na zdrave dobrovoljce.¹⁵³ Studije vrijednosti RAP-a u stojećem položaju tih bolesnika registrirale su umjereno povišene vrijednosti,²¹ vrijednosti u fiziološkim granicama^{37,40} i umjereno snižene vrijednosti.¹⁵⁴ Umjereno snižene vrijednosti RAP-a registrirane su i tijekom umjerenog fizičkog opterećenja ergometrijskim testiranjem.⁴⁰ RAP je laboratorijska mjera aktivnosti RAA sustava u cirkulaciji, prema posljednjim istraživanjima na životinjskim modelima unutarbubrežna aktivnost tkivnog RAA sustava aktivirana je znatno ranije od cirkulirajućeg RAA sustava. Ubeda i suradnici¹⁵⁵ dokazali su povišenu vrijednost bubrežne mRNA za renin i sniženu vrijednost mRNA za bubrežni angiotenzinogen, uz fiziološke plazmatske vrijednosti renina i RAP-a na životinjskom modelu s kompenziranom cirozom jetre. Za sada još nema podataka o aktivnosti tkivnog RAA sustava u ljudi.

Budući da je RAP test stvaranja angiotenzina I in vitro, njegova vrijednost ovisi o plazmatskoj koncentraciji renina i angiotenzinogena. Zbog saznanja da je u kompenziranoj cirozi jetre plazmatska koncentracija angiotenzinogena normalna ili minimalno povišena,²¹ a u cirozi jetre s ascitesom značajno snižena, uz značajno snižene vrijednosti RAP-a,²¹ Bernardi i suradnici¹⁵⁶ smatraju da je nalaz normalnih ili sniženih vrijednosti RAP-a u kompenziranoj cirozi jetre rezultat smanjene sinteze renina bubrežima, a ne smanjene sinteze angiotenzinogena u jetri.

Plazmatska koncentracija aldosterona bolesnika s kompenziranom cirozom jetre do sada je registrirana sniženom, ili u fiziološkim granicama u ležećem položaju¹⁵³ i u fiziološkim granicama,^{40,154} ili umjereno povišena^{21,37} u stojećem položaju. Plazmatska koncentracija aldosterona bila je znatno viša od očekivane vrijednosti s obzirom na vrijednost RAP-a u većini istraživanja.^{21,37,38,40,153,154} Renin-angiotenzin sustav najvažniji je čimbenik sinteze i sekrecije aldosterona u kompenziranoj cirozi jetre.¹⁵³ Fiziološka vrijednost aldosterona u kompenziranoj cirozi jetre registrirana uz sniženu vrijednost RAP-a mogla bi biti rezultat: 1) sniženog praga osjetljivosti stanica zone glomeruloze nadbubrežnih žlijezda na djelovanje angiotenzina; 2) smanjene metaboličke funkcije jetre i 3) djelovanja povišene razine dušikovog oksida u plazmi,⁷ koji stimulira steroidogenezu nadbubrežnih žlijezda i inhibira sintezu i otpuštanje renina bubrežima.¹⁵⁶ Iako se renin i aldosteron uglavnom metaboliziraju u jetri nedostatna funkcija jetre u razgradnim procesima ima malu i zanemarivu ulogu, a možda tek izraženiju u klirensu aldosterona kod bolesnika s visokim plazmatskim koncentracijama.¹⁶ Iako bolesnici s kompenziranom cirozom jetre nemaju sačuvan fiziološki dnevni ritam lučenja aldosterona,¹⁵³ njihov sačuvan fiziološki dnevni ritam

lučenja kortizola¹⁵³ ukazuje na sačuvanu fiziološku funkciju osi hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Bolesnici s kompenziranom cirozom jetre imaju normalan krvni tlak i bubrežni protok krvi,^{37,40,153} tonus simpatičkog živčanog sustava⁴⁰ i elektrolite u serumu,^{37,40} uz povećan ukupan volumen plazme,²¹ kao kompenzatoran mehanizam perifernoj vazodilataciji.³ Povećan volumen izvanstanične tekućine zbog fenomena centralizacije krvotoka u ležećem položaju smanjuje RAP značajno,^{21,38,154} ili umjereno,^{37,40} bez obzira na unos soli hranom. Trevisani i suradnici¹⁵⁴ pokazali su da je RAP u stajanju statistički značajno snižena u odnosu na zdrave dobrovoljce s povećanjem unosa soli hranom od 120 na 150 mEq natrija na dan ($p=0,016$). Krajnji rezultat povećano je zadržavanje natrija bubrežima i porast volumena izvanstanične tekućine i u kompenziranoj cirozi jetre, Slika 4.1-1. To povećanje volumena izvanstanične tekućine sposobno je smanjiti sekreciju renina bubrežima u uvjetima postsinusoidalne portalne hipertenzije koja je neposredni i najznačajniji čimbenik povećane sekrecije renina.¹⁵⁷



Slika 4.1–1. Dnevni ritam RAP-a uz dijetu sa 150 mEq natrija u hrani dnevno.

Mjerenja RAP-a u 23 sata i u 7 sati ujutro su u ležećem položaju, mjerenja u 9 i 18 sati su uz svakodnevne fizičke aktivnosti bolesnika. Ustajanje iz ležećeg položaja simbolizira vertikalna strelica. Puna linija koja spaja kvadrate predstavlja bolesnike s kompenziranom cirozom jetre, isprekidana linija koja spaja trokute predstavlja zdrave dobrovoljce. Simbol * označava statistički značajnu razliku RAP-a između bolesnika i zdravih dobrovoljaca, simbol ° statistički značajnu razliku prema ranijem mjerenju. Reproduciran i modificiran prema Trevisani F, Colantoni A, Sica G, Gasbarrini A, D'Intino PE, De Notariis S i sur. High plasma levels of atrial natriuretic peptide in preascitic cirrhosis: indirect evidence of reduced natriuretic effectiveness of the peptide. *Hepatology* 1995;22:132-7.¹⁵⁴

Studije na životinjskim modelima sedamdesetih i osamdesetih godina dvadesetog stoljeća pokazale su da zadržavanje natrija bubrežima i povećanje volumena izvanstanične tekućine prethodi formiranju ascitesa.¹⁵⁸ Budući da su u kompenziranoj cirozi jetre bubrežni protok krvi i glomerularna filtracija uredni, uzrok zadržavanja natrija bubrežima povećana je reapsorpcija natrija u distalnom kanaliću koja progresivno raste s plazmatskom koncentracijom aldosterona.¹⁵⁹ Primjena antagonista mineralokortikoidnog receptora,¹⁶⁰ spironolaktona,¹⁶¹ odgađa stvaranje ascitesa.¹⁵⁹ Istraživanja eferentnog mehanizma zadržavanja natrija bubrežima u kompenziranoj cirozi jetre čovjeka dokazala su značajnu tubularnu reapsorpciju natrija duž nefrona.^{10,13,37} Studije najznačajnijeg mjesta tubularne reapsorpcije natrija, dizajnirane s povećanim unosom soli hranom (150-200 mEq natrija dnevno), ili infuzijom fiziološke otopine, pokazale su prevalenciju reapsorpcije natrija u proksimalnom kanaliću kod bolesnika s pozitivnom bilancom natrija,¹⁶² dok je prevalencija reapsorpcije natrija u distalnom kanaliću zabilježena kod bolesnika koji nisu ostvarili bijeg od učinka aldosterona¹²⁴ nakon egzogene primjene mineralokortikoida.¹⁶³ U studijama bolesnika s kompenziranom cirozom jetre, bez opterećenja solju, registrirana je značajna reapsorpcija natrija u distalnom kanaliću, srazmjerna plazmatskoj koncentraciji aldosterona.¹⁶⁴ Dokazi za značajnu ulogu aldosterona u zadržavanju natrija bubrežima u kompenziranoj cirozi jetre su: 1) povišena plazmatska koncentracija aldosterona u testu stajanja, obrnuto srazmjerna natriurezi, uz značajno snižen omjer natrija i kalija u urinu (Na_U/K_U);³⁷ 2) natriureza bolesnika s kompenziranom cirozom jetre iznosi 2/3 natriureze zdravih dobrovoljaca kod svih registriranih vrijednosti aldosterona u plazmi,¹⁶⁴ najvjerojatnije zbog povećanog praga osjetljivosti za učinak aldosterona u epitelnim stanicama kortikalnog dijela sabirnog kanalića; i 3) volumen plazme koji je u neposrednoj korelaciji s plazmatskom koncentracijom aldosterona,⁶ značajno se smanjuje primjenom spironolaktona,¹⁶⁵ koji značajno smanjuje portalnu hipertenziju.¹⁶⁶

4.2. Renin-angiotenzin-aldosteron sustav u cirozi jetre s ascitesom

RAP je do sada registriran u fiziološkim granicama¹⁶⁷ ili umjereno snižen¹⁶⁸ kod bolesnika sa cirozom jetre i prvom epizodom ascitesa do tada neliječenih diureticima. Skupina bolesnika s fiziološkim vrijednostima RAP-a i aldosterona u ležećem položaju imala je fiziološku aktivaciju RAA sustava testom opterećenja u sjedećem položaju.⁴⁰ Napredovanje bolesti sve češćim epizodama dekompenzacije i liječenjem diureticima vrijednosti RAP-a postaju sve više, najviše su do sada registrirane kod bolesnika s hepatorenalnim sindromom.¹⁶⁸

Iako su ranija istraživanja govorila u prilog smanjenog jetrenog klirensa renina, većina autora danas smatra da je njegova visoka plazmatska vrijednost rezultat povećane sekrecije¹⁵ zbog: 1) smanjenja efektivnog volumena arterijske krvi; 2) hipotenzije; 3) bubrežne hipoperfuzije; 4) preraspodjele unutarbubrežnog toka krvi; 5) dilucijske hiponatrijemije; i 6) aktivacije simpatičkog živčanog sustava. Arterijska vazodilatacija i smanjen efektivni volumen arterijske krvi najvažniji su čimbenici¹⁵⁶ aktivacije RAA sustava u cirozi jetre s ascitesom, a fiziološki pokusi centralizacije krvotoka: postavljanje tijela u horizontalan položaj³⁹ i pokus imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata^{21,24} mogu suprimirati, ali ne i normalizirati RAP.¹⁶⁹ U završnoj fazi bolesti oba pokusa nisu suprimirala hiperaktivaciju RAA sustava.¹⁵⁶ Napredovanjem bolesti i porastom volumena

ascitesa od umjerenog do masivnog, bolesnici gube dnevni fiziološki ritam lučenja renina i aldosterona¹⁵⁶ hiperreninemija i hiperaldosteronizam su u trajnoj longitudinalnoj korelaciji, povećana sinteza i sekrecija aldosterona pod utjecajem su apsolutne vrijednosti renina i gubitka funkcije periodičnog lučenja.³⁹

Niže vrijednosti krvnog tlaka bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, uzrokovane učinkom endogenih vazodilatatora, prvenstveno dušikovog oksida,⁷ uz preraspodjelu efektivnog volumena arterijske krvi u druge prostore dovode do smanjenja perfuzije bubrega i glomerularne filtracije i povećane reapsorpcije natrija u proksimalnom kanaliću. Istovremena aktivacija simpatičkog živčanog sustava i smanjen sadržaj natrija u glomerularnom filtratu u distalnom kanaliću aktiviraju RAA sustav, rezultirajući s hiperreninemičkim hiperaldosteronizmom. Patološka produkcija i sekrecija drugih neurohumoralnih čimbenika (glukagon, hormon rasta, paratiroidni hormon i prostaglandini) ima ulogu u aktivaciji RAA sustava.¹⁵³

Visoka plazmatska koncentracija aldosterona u cirozi jetre s ascitesom rezultat je povećane sinteze i sekrecije hormona i smanjenog jetrenog klirensa,¹⁵⁶ čija uloga je to značajnija što su vrijednosti aldosterona veće.¹⁵ Pokusi centralizacije krvotoka i inhibicije RAA sustava: β -blokadom,¹⁷⁰ pokusom imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata,²⁴ horizontalnim položajem tijela,³⁹ povećanjem cirkulirajućeg volumena krvi infuzijom albumina³⁴ i ugradnjom LeVeenove prenosnice^{25,107} doveli su do smanjenja plazmatske koncentracije aldosterona, ali ne i do njegove normalizacije.

Plazmatska koncentracija aldosterona i natriureza obrnuto su srazmjerne kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.³⁹ Uloga hiperaldosteronizma u zadržavanju natrija bubrezima i nakupljanju ascitesa predmet je brojnih istraživanja nekoliko desetljeća. Većina istraživanja fokusirana je na pitanje mjesta povećane reapsorpcije natrija duž nefrona. Povećana reapsorpcija natrija dominira u proksimalnom kanaliću kod bolesnika s hipotenzijom,¹⁶³ ugroženom perfuzijom bubrega,¹⁶⁴ aktivacijom simpatičkog živčanog sustava¹⁷⁰ i povišenom razinom endotelina,¹⁷¹ dok je značajnija u distalnom kanaliću uz sačuvanu glomerularnu filtraciju i dostatnu dostavu natrija glomerularnim filtratom.¹⁶⁴ Uloga hiperaldosteronizma u zadržavanju natrija bubrezima kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom dovedena je u pitanje nakon studije Rosoffa i suradnika¹⁵ kojom su pokazali da primjena aminoglutetimida, inhibitora sinteze aldosterona, nije uzrokovala porast natriureze. U studiju su bili uključeni bolesnici s uznapredovalom cirozom jetre i masivnim ascitesom, uz hipotenziju i hipoperfuziju bubrega, kod kojih je prevladavala povećana reapsorpcija natrija u proksimalnom kanaliću. Gentilini i suradnici¹⁷² pokazali su da uz primjenu niskih doza kaptoprila i smanjenje plazmatske koncentracije aldosterona, iako bez hipotenzije, kaptoprilom posredovano smanjenje glomerularne filtracije uzrokuje neovisno povećanje reapsorpcije natrija u proksimalnom kanaliću.

Iako 70% bolesnika sa cirozom jetre i prvom epizodom ascitesa, u ležećem položaju ima plazmatsku koncentraciju aldosterona u fiziološkim granicama,¹⁶⁷ natriureza im je obrnuto srazmjerna plazmatskoj koncentraciji aldosterona, najvjerojatnije zbog povećane tubularne osjetljivosti na učinak aldosterona.^{164,167} Prema rezultatima Bernardija i suradnika¹⁵⁶ pri bilo kojoj plazmatskoj koncentraciji aldosterona natriureza bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, uz normotenziju i sačuvanu bubrežnu perfuziju iznosila je ¼ natriureze zdravih dobrovoljaca uz isti unos natrija hranom. Patogeneza zadržavanja natrija bubrezima

bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom višestruka je.³⁹ U ležećem položaju bolesnici s ascitesom mogu udvostručiti natriurezu u odnosu na uspravan položaj tijela.³⁹ Nasuprot bolesnicima s kompenziranom cirozom jetre,³⁷ bolesnici s ascitesom bez obzira na položaj tijela nikada ne postižu vrijednosti natriureze zdravih dobrovoljaca. Nedostatak supresije antinatriuretskih čimbenika, a među njima aktivacija RAA sustava ima najznačajniju ulogu, najvjerojatniji je razlog. Za razliku od bolesnika s kompenziranom cirozom jetre³⁷ ležećim položajem potaknuta povećana sekrecija ANP-a bila je nadvladana aktivnošću RAA sustava u bolesnika s ascitesom.³⁹ Signifikantan porast natriureze u ležećem položaju nekih bolesnika s ascitesom autori³⁹ su pripisali: 1) smanjenju lučenja aldosterona; 2) povećanoj sekreciji ANP-a i 3) porastu glomerularne filtracije. Dva različita pokusna modela centralizacije krvotoka: horizontalan položaj tijela³⁹ i pokus imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata¹⁷³ dovela su do porasta natriureze, ako je smanjenje plazmatske koncentracije aldosterona doseglo kritičan prag.

4.3. Atrijski natriuretički peptid u cirozi jetre bez ascitesa

Kod bolesnika sa cirozom jetre bez ascitesa plazmatska razina ANP-a do sada je registrirana umjereno povišenom^{21,154,169,174,175,177,178} ili normalnom,^{20,176} Tablica 4.3-1.

Tablica 4.3–1. Plazmatska razina ANP-a zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa cirozom jetre u kompenziranoj i dekompenziranoj fazi bolesti.

Studija	Zdravi dobrovoljci ANP (pmol/L)	n ^a	Ciroza jetre bez ascitesa ANP (pmol/L)	B/K ^b	n ^a	Ciroza jetre s ascitesom ANP (pmol/L)	B/K ^b
Asbert i sur. ¹⁷⁴	7,4±1,4	7	11,0±1,5	1,5	15	28,7±3,3 ^c	3,9
Bernardi i sur. ¹⁶⁹	7,5±1,3	10	11,2±2,3	1,5	10	16,6±3,3 ^c	2,2
Fernandez-Rodriguez i sur. ¹⁷⁵	11,0±1,5	7	14,4±1,7	1,3	8	27,3±3,5 ^c	2,5
Gerbes i sur. ²¹	6,0±0,6	11	8,5±1,3	1,4	10	7,7±1,3	1,3
La Villa i sur. ²⁰	13,7±2,3	13	15,4±1,7	1,1	18	28,0±3,7 ^c	2,0
Pidlich i sur. ¹⁷⁶	10,1±4,9	11	10,4±4,5	1,0	20	30,2±3,6 ^c	2,7
Rector i sur. ¹⁷⁷	12,6±2,6	10	19,8±4,2 ^c	1,6	7	34,1±5,7 ^c	2,7
Tesar i sur. ¹⁷⁸	3,0±1,0	6	4,6±1,3	1,5	6	5,5±1,3	1,8
Trevisani i sur. ¹⁵⁴	5,0±1,0	9	10,8±1,2 ^c	2,2	-	-	-

Vrijednosti su izražene kao SV±SD. ^aBroj ispitanika uključenih u studiju. ^bOmjer vrijednosti ANP-a registriranih kod bolesnika (B) i zdravih dobrovoljaca (K). ^cStatistički signifikantno viša razina ANP-a u plazmi u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Trevisani i suradnici¹⁵⁴ smatraju da je nalaz umjereno povišene vrijednosti ANP-a u cirozi jetre bez ascitesa indirektni pokazatelj smanjenog natriuretskog učinka. La Villa i suradnici²⁰ su pokazali da primjena humanog sintetskog ANP-a u dozi 2, 4 i 6 pmol/kgTT/min tijekom 15 minuta za svaku dozu, bolesnicima s kompenziranom cirozom jetre podiže plazmatsku razinu ANP-a na 52,03±2,29 pmol/L, što je bila razina bazalne vrijednosti ANP-a u skupini bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, 46,4±1,57 pmol. Registriran porast ANP-a bio je praćen značajnim smanjenjem volumena lijeve klijetke na kraju diastole, udarnog volumena, srčanog indeksa i srednjeg arterijskog tlaka, dok su srčana frekvencija i hematokrit značajno porasli (pomak tekućine u intesticijski prostor).

Periferna vaskularna rezistencija ostala je bez promjene. Iako su istovremeno registrirani porasti RAP i plazmatske koncentracije noradrenalina, zabilježeno smanjenje srčanog indeksa i srednjeg arterijskog tlaka govori u prilog povećane osjetljivosti krvnih žila na ANP i/ili smanjene osjetljivosti vaskularnih receptora na vazokonstriktore. Opisane hemodinamske promjene bile su praćene porastom klirensa kreatinina, minutne diureze, natriureze i frakcije ekstrakcije natrija, što potvrđuje hipotezu da su bubrežni učinci ANP-a u kompenziranoj cirozi jetre u potpunosti sačuvani za razliku od bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.²⁶

4.4. Atrijski natriuretički peptid u cirozi jetre s ascitesom

Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom imaju višu plazmatsku razinu ANP-a od zdravih dobrovoljaca i bolesnika u kompenziranoj fazi bolesti, s potpunim gubitkom dnevnog ritma lučenja hormona.¹⁷⁹ U većini studija (Tablica 4.3-1) registrirane povišene vrijednosti ANP-a su 1,5 do 4 puta veće od fizioloških vrijednosti zdravih dobrovoljaca. Bolesnici s ascitesom i bubrežnom insuficijencijom imaju plazmatske razine ANP-a kao i bolesnici bez bubrežne insuficijencije, ali signifikatno više od zdravih dobrovoljaca i bolesnika bez ascitesa. Povišena plazmatska razina ANP-a bolesnika s ascitesom ovisi o nekoliko čimbenika: 1.) povećanom volumenu krvi, 2.) efektivnoj hipovolemiji, 3.) hiperdinamskoj cirkulaciji, 4.) položaju tijela, 5.) intratorakalnom i 6.) intraabdominalnom tlaku.²⁷ Smanjenje unosa soli hranom¹⁸⁰ i primjena diuretika¹⁶⁶ značajno smanjuju plazmatsku razinu ANP-a kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.

Gines i suradnici¹⁹ su dokazali da bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom imaju povišene vrijednosti ANP-a zbog povećane sinteze i sekrecije, a ne zbog smanjenog katabolizma hormona u uvjetima kompromitirane jetrene funkcije. Povećana sinteza i sekrecija ANP-a prvenstveno su uzrokovane povećanim volumenom krvi i hiperdinamskom cirkulacijom (centralna hipervolemija) cirotičara. Fiziološki mehanizam daljnjeg povećanja sinteze i sekrecije ANP-a pokusima povećanja cirkulirajućeg volumena krvi u potpunosti je sačuvan. Plazmatska razina ANP-a raste u ležećem položaju bolesnika,¹⁶⁹ nakon povećanog unosa soli hranom,¹⁸¹ infuzijom fiziološke otopine,¹⁷⁸ primjenom mineralokortikoida,¹⁸² pokusom imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata¹⁸³ i ugradnjom peritoneovenske prenosnice.^{25,176} Dokazi da je plazmatska razina ANP-a značajno povezana s volumenom cirkulirajuće krvi,^{175,177} hematokritom,¹⁷⁵ srednjim tlakom u plućnoj arteriji,¹⁷⁵ promjerom lijevog atrija¹⁷⁷ i minutnim volumenom¹⁷⁵ potvrđuju važnost uloge centralne hipervolemije u povećanoj sintezi i sekreciji ANP-a u cirozi jetre s ascitesom.

U povećanoj sintezi i sekreciji ANP-a u cirozi jetre s ascitesom važno mjesto imaju i arteriolarna vazodilatacija i otvaranje perifernih arteriovenskih prenosnica s trajno povišenom prepunjenosti centralnog venskog bazena,¹⁷⁵ dok su uloge povišene plazmatske koncentracije angiotenzina II i noradrenalina predmetom daljnjih istraživanja.^{130,143} U pokusima povećanja volumena cirkulirajuće krvi,^{21,178,181-183} bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom, unatoč visokoj razini ANP-a u plazmi imaju disocijaciju između daljnjeg porasta ANP-a i prateće natriureze, što govori u prilog kompromitiranog natriuretičkog učinka ANP-a.

Sredinom 80-tih godina prošlog stoljeća objavljena su prva istraživanja diuretskog i natriuretskog učinka egzogeno primijenjenog sintetskog humanog ANP-a u farmakološkim dozama s porastom plazmatske razine ANP-a na 200 do 1000 pmol/L, s opažanjem da iako je došlo do diuretskog i natriuretskog učinka, on je bio značajno manji u odnosu na zdrave dobrovoljce,¹⁸⁴ ili je izostao u polovine bolesnika.¹⁸⁵ Salerno i suradnici¹⁸⁶ su pokazali da je bolusna primjena sintetskog humanog ANP-a imala diuretički i natriuretički učinak kod bolesnika s kompenziranom cirozom jetre, sličan učinku postignutom kod zdravih dobrovoljaca, za razliku od bolesnika sa značajnim zadržavanjem natrija bubrežima i ascitesom, uz visoke bazalne vrijednosti RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona, kod kojih su ti učinci u potpunosti izostali. Ispitanici su nakon intravenske primjene ANP-a doživjeli pad arterijskog tlaka u sve tri skupine (zdravi dobrovoljci, bolesnici sa cirozom jetre bez ascitesa i bolesnici s ascitesom), najznačajniji pad tlaka registriran je u skupini bolesnika s ascitesom. Laffi i suradnici¹⁸⁷ su pokazali na skupini bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, da je bolusna i kontinuirana intravenska primjena humanog sintetskog ANP-a dovela do sličnih porasta cGMP-a u plazmi i urinu. Tek trećina bolesnika, koje su autori nazvali *responders*, imala je značajan porast natriureze, trećina je imala umjeren porast natriureze, a trećina, *nonresponders*, i dalje je imala natriurezu manju od 20 $\mu\text{mol}/\text{min}$. Iako su svi bolesnici imali slične pokazatelje bubrežne i jetrene funkcije, bolesnici bez porasta natriureze imali su značajno više bazalne vrijednosti RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona i značajno niže vrijednosti klirensa čiste vode. Gines i suradnici¹⁸⁸ pokazali su da iako je kontinuirana infuzija ANP-a u dozi od 0,5 $\mu\text{g}/\text{kgTT}/\text{min}$ uzrokovala sličan pad vrijednosti arterijskog tlaka u skupini bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, kod dvije trećine bolesnika nije registriran porast natriureze. Kada je u toj podskupini bolesnika infuzijom noradrenalina podignut arterijski tlak na razinu istovjetnu bolesnicima s dobrim natriuretskim učinkom, ponovljena infuzija ANP-a ponovo je ostala bez učinka na natriurezu i diurezu. Iako su Legault i suradnici¹⁸³ primijenili kontinuiranu infuziju sintetskog humanog ANP-a u dozi bez učinka na arterijski tlak kod svih bolesnika, dvije trećine bolesnika sa značajno višim bazalnim vrijednostima RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona i značajno nižim vrijednostima serumskog natrija i bazalnom natriurezom, nije registriran natriuretički i diuretički učinak. Natriuretički učinak egzogeno primijenjenog ANP-a u fiziološkim i farmakološkim dozama mali je ili je potpuno izostao kod bolesnika sa značajnim zadržavanjem natrija bubrežima i aktiviranjem RAA sustava i simpatičkog živčanog sustava.^{183,187,188} Farmakološke doze ANP-a su kod svih bolesnika uzrokovale značajan pad arterijskog tlaka, a u nekih bolesnika uzrokovale su daljnji porast aktivnosti RAA sustava i simpatičkog živčanog sustava, te daljnje smanjenja glomerularne filtracije.¹⁸⁷ Rezultati ovih studija doprinijeli su razvitku hipoteza o intrinzičkoj rezistenciji na endogeni i egzogeni ANP u bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.

Do sada je definirano nekoliko mogućih uzroka izostanka natriuretičkog učinka visokih plazmatskih razina ANP-a kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.²⁶

✚ Sinteza i sekrecija biološki inaktivnog, a imunoreaktivnog ANP-a

Metodom tekuće kromatografije nije utvrđena razlika u strukturi molekule ANP-a cirotičara u usporedbi s ANP-om zdravih dobrovoljaca i molekule humanog sintetskog ANP-a. Za sada nije zabilježeno promjena u sintezi i maturaciji ANP-a u cirotičara.²⁶

✚ Kritično smanjenje perfuzijskog tlaka bubrega nakon egzogene primjene ANP-a

Gines i suradnici¹⁸⁸ su pokusom uspostave normotenzije infuzijom noradrenalina i ponovne primjene infuzije sintetskog humanog ANP-a pokazali da u uvjetima dobrog perfuzijskog tlaka bubrega nema porasta natriureze.

✚ Smanjenje broja receptora za ANP u glomerulu i duž nefrona

U pokusnim modelima životinja s ascitesom nije dokazano smanjenje broja receptora za ANP u glomerulu i duž nefrona.¹⁸⁹ Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom i visokom plazmatskom razinom ANP-a imaju visoke razine cGMP-a u plazmi i urinu.¹⁸³

✚ Povećana aktivnost unutarstaničnih mehanizama, fosfodiesteraza

Razine cGMP-a u plazmi i urinu bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom porasle su nakon egzogene primjene sintetskog humanog ANP-a, što govori u prilog normalnog signalnog mehanizma agonist-receptor, odnosno da funkcija cGMP-a kao sekundarnog glasnika nije poremećena.^{183,187}

✚ Povećana razgradnja ANP-a zbog povećane aktivnosti endopeptidaze EC 24.11

Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom nemaju povećanu razinu i/ili aktivnost endopeptidaza,¹⁴⁶ i klirens ANP-a iz cirkulacije nije promijenjen u odnosu na zdrave dobrovoljce.¹⁹

✚ Antinatriuretički učinak sekundarnog hiperaldosteronizma u distalnom kanaliću

Bolesnici s izostalim natriuretičkim učinkom endogenog i egzogenog ANP-a imaju visoke vrijednosti RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona i noradrenalina.^{9,26,27,183,187,188} U studiji Gerbesa i suradnika²¹ natriureza je bila upravo srazmjerno povezana s omjerom plazmatske razine ANP-a i plazmatske koncentracije aldosterona (ANP/ALDO) u bazalnim uvjetima i nakon pokusa imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata. Opažanje Klepetka i suradnika²⁵ da uspješno peritoneovensko premoštenje kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom neosjetljivim na liječenje dovodi do značajnog natriuretičkog učinka infuzije humanog sintetskog ANP-a, potvrđuje hipotezu da smanjenje aktivnosti RAA sustava pokusima s povećanjem centralnog volumena krvi dovodi do povećanog natriuretičkog učinka ANP-a. Studija Salerna i suradnika,¹⁸⁶ u kojoj je bolusna primjena sintetskog humanog ANP-a bez natriuretičkog učinka, dovela do značajnog porasta kaliurije za razliku od skupine zdravih dobrovoljaca još je jedan dokaz uloge hiperaldosteronizma u razvitku rezistencije na ANP. Jespersen i suradnici²⁶ su dokazali da bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom imaju povećanu reapsorpciju natrija u distalnom kanaliću i da je egzogena primjena sintetskog humanog ANP-a manje učinkovita u inhibiciji reapsorpcije natrija u distalnom kanaliću u tih bolesnika u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

✚ Smanjenje sadržaja natrija u glomerularnom filtratu u distalnom kanaliću nefrona

Antinatriuretički mehanizmi mogu inhibirati natriuretički učinak ANP-a na dva načina: 1) smanjujući dostavu natrija glomerularnim filtratom u distalni kanalić (angiotenzin II i simpatički živčani sustav bubrega) ili 2) povećanom reapsorpcijom natrija u distalnom kanaliću (aldosterona).¹⁹⁰ Abraham i suradnici¹⁹¹ pokazali su pokusom povećanja dostave natrija glomerularnim filtratom u distalni kanalić osmotskom diurezom manitolom i istovremenom primjenom sintetskog humanog ANP-a peterostruko povećanje natriureze. Njihov pokus je definitivno dokazao da inhibicija reapsorpcije natrija proksimalnije od mjesta biološkog učinka ANP-a (medularni dio sabirnog kanalića) dovodi do značajnog porasta natriureze.

Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom imaju povišene vrijednosti plazmatske razine BNP-a i CNP-a, te snižen sadržaj urodilatina u urinu uz istovremno visoku plazmatsku razinu ANP-a. Najvjerojatniji mehanizam visoke plazmatske razine BNP-a povećana je sinteza i sekrecija u uvjetima centralne hipervolemije. Studija La Ville i suradnika¹⁹² pokazala je da primjena malih doza humanog sintetskog BNP-a nema učinak na bubrežne hemodinamske pokazatelje i natriurezu.

4.5. Utjecaj liječenja ascitesa na neurohumoralnu kontrolu ravnoteže soli u cirozi jetre

4.5.1. Mirovanje

Kao i u zdravom organizmu, položaj tijela ima značajan utjecaj na bubrežnu regulaciju natrija u kompenziranoj cirozi jetre. Bernardi i suradnici³⁷ su pokazali da bolesnici s kompenziranom cirozom jetre izloženi stajanju tijekom 2 sata, hranjeni dijetom sa 120 mEq natrija dnevno, imaju statistički značajno nižu natriurezu od zdravih dobrovoljaca. U uspravnom položaju nisu zabilježene razlike u glomerularnoj filtraciji i plazmatskim razinama ANP-a i noradrenalina između zdravih dobrovoljaca i bolesnika. Umjereno povišena plazmatska koncentracija aldosterona bila je obrnuto srazmjerna s natriurezom. Gerbes i suradnici²¹ registrirali su identičnu razliku između bolesnika i zdravih dobrovoljaca i u sjedećem položaju. Ponovnim postavljanjem ispitanika u ležeći položaj, nakon slijedeća 2 sata, Bernardi je zabilježio trostruki porast natriureze kod bolesnika s kompenziranom cirozom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce.³⁷ U horizontalnom položaju tijela zabilježene su niže vrijednosti noradrenalina i aldosterona za obje skupine ispitanika, dok je porast plazmatske razine ANP-a bio značajno više u grupi bolesnika. Porast natriureze bio je upravo srazmjerno povezan s plazmatskom koncentracijom ANP-a i omjerom plazmatske koncentracije aldosteron i ANP-a za obje skupine.

Ista skupina autora¹⁶⁹ pokazala je da bolesnici s kompenziranom cirozom jetre imaju hemodinamske pokazatelje slične zdravim dobrovoljcima u uspravnom položaju tijela. Postavljanjem tijela u horizontalan položaj hemodinamski pokazatelji su registrirali hiperdinamsku cirkulaciju: povišen minutni volumen i sniženu perifernu vaskularnu rezistenciju. Istovremeno zabilježen značajan porast plazmatske razine ANP-a naveo je autore na zaključak da bi ANP mogao imati utjecaj na sniženje periferne vaskularne rezistencije. Egzogen primjena humanog sintetskog ANP-a zdravim dobrovoljcima s porastom plazmatske razine na nivo hormona bolesnika s ascitesom ne dovodi do promjene krvnog tlaka i periferne vaskularne rezistencije. Vazomotorna instabilnost cirotičara bi mogla biti razlogom pojačane osjetljivosti na vazodilatatorni učinak ANP-a.⁹

U pokusu produženog mirovanja u horizontalnom položaju tijekom 24 sata Trevisani i suadnici³⁸ zabilježili su značajno višu, *supranormalnu*,³⁸ natriurezu bolesnika s kompenziranom cirozom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce ($141,5 \pm 14,1$ vs $78,8 \pm 8,6$ mmol/dan; $p < 0,001$), bez razlika u diurezi i kalijurezi. Istovremeno su zabilježene niže vrijednosti RAP-a ($p < 0,02$) i plazmatske koncentracije aldosterona ($p < 0,09$), te značajno viša plazmatska razina ANP-a ($p < 0,05$) u skupini bolesnika. Natriureza je bila upravo srazmjerno povezana s ANP-om i omjerom plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a u obje skupine. Autori su zaključili da je *hipernatriureza* uz produženo mirovanje bolesnika s kompenziranom cirozom jetre povezana s povećanom sintezom i sekrecijom ANP-a uz normalne ili snižene vrijednosti aldosterona u uvjetima centralne redistribucije povećanog volumena krvi, te da je to mehanizam koji bolesnike održava kompenziranima.

Tijekom svakodnevne uobičajene aktivnosti zdravi dobrovoljci (čovjek je fiziološki $2/3$ dana u uspravnom položaju) imaju najveću natriurezu između 16 i 23 sata, a najnižu tijekom

noći.¹⁷⁹ Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom nemaju fiziološki dnevni ritam lučenja ANP-a i natriureze, uz značajno više vrijednosti RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona tijekom dana i kretanja u odnosu na noćno mirovanje. U studiji Panosa i suradnika¹⁷⁹ plazmatska razina ANP-a bila je upravo srazmjerno povezana s natriurezom između ponoći i 8 sati ujutro i između 16 sati i ponoći, što govori u prilog tvrdnje da kod bolesnika s ascitesom ANP ima natriuretski učinak tijekom noći uz smanjene aktivnosti RAA sustava u ležećem položaju.

Ponavljajući pokus stajanja tijekom 2 sata i horizontalnog položaja nakon slijedeća 2 sata u skupinama bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom i zdravih dobrovoljaca Bernardi i suradnici³⁹ su pokazali da bolesnici s ascitesom u stajanju imaju značajnije nižu natriurezu uz značajno više vrijednosti plazmatskog ANP-a, aldosterona i noradrenalina u odnosu na zdrave dobrovoljce. Nije bilo razlike u glomerularnoj filtraciji između skupina. U horizontalnom položaju u obje skupine zabilježen je porast natriureze, bolesnici s ascitesom nikada nisu dostigli vrijednosti zdravih dobrovoljaca, unatoč daljnjem porastu plazmatske razine ANP-a i sniženju plazmatske koncentracije aldosterona i noradrenalina. Unatoč značajnim promjenama u plazmatskim koncentracijama ANP-a i aldosterona u skupini bolesnika, omjer plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a koji je bio obrnuto srazmjerno povezan s natriurezom, ostao je značajno povišen u oba položaja tijela. Autori su zaključili da sačuvan fiziološki mehanizam povećane sinteze i sekrecije ANP-a u horizontalnom položaju tijela, nije dostatan za nadvladavanje antinatriuretičkog učinka hiperaldosteronizma bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.³⁹

Kod većine bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom zadržavanje natrija bubrežima započinje uz fiziološke plazmatske koncentracije renina, aldosterona i noradrenalina u horizontalnom položaju tijela. U pokusu 60 minutnog horizontalnog položaja tijela, 30 mintnog sjedećeg položaja i 30 minutnog opterećenja cikloergometrom (3 meta), Salo i suradnici⁴⁰ pokazali su da nije bilo razlike u RAP-u, plazmatskoj koncentraciji aldosterona i noradrenalina u sva tri položaja između zdravih dobrovoljaca, bolesnika sa cirozom jetre bez ascitesa i bolesnika s ascitesom. Bolesnici s ascitesom imali su značajno više vrijednosti ANP-a u plazmi ($p < 0,05$), u odnosu na zdrave dobrovoljce u horizontalnom položaju tijela i tijekom opterećenja. Autori su zaključili da zadržavanje natrija bubrežima u cirozi jetre može nastati u uvjetima fiziološke aktivnosti RAA sustava i simpatičkog živčanog sustava i visokih razina plazmatskog ANP-a.

Umjerena fizička aktivnost nema utjecaja na glomerularnu filtraciju i bubrežnu ekskretornu funkciju u zdravlju. U skupini od 21 bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom Salo i suradnici⁹ pokazali su da je umjereno fizičko opterećenje cikloergometrom u sjedećem položaju povezano sa značajnim porastom krvnog tlaka, frekvencije rada srca i plazmatske koncentracije renina, aldosterona i noradrenalina. Plazmatska razina ANP-a nije se značajnije promijenila. Kod bolesnika s fiziološkim i umjereno povišenim vrijednostima antinatriuretičkih hormona u mirovanju i opterećenju nije zabilježen utjecaj na bubrežnu funkciju. U skupini bolesnika sa značajnom aktivacijom RAA sustava i simpatičkog živčanog sustava opterećenje je bilo povezano sa značajnim sniženjem klirensa kreatinina, klirensa čiste vode i natriureze.

4.5.2. Smanjenje unosa soli hranom

Zbog povećanja ukupnog sadržaja natrija u tijelu i njegove poremećene raspodjele u tjelesnim prostorima, ciroza jetre s ascitesom, kongestivno zatajenje srca i nefrotski sindrom, podržavaju visoke plazmatske koncentracije aldosterona (sekundarni hiperaldosteronizam) s kalijurijom, edemima, odsustvom hipertenzije i izrazitim pogoršanjem edema i volumena ascitesa uz povećanje unosa soli hranom.¹¹ Dijeta sa smanjenjem soli u hrani (3 g/dan) bila je povezana sa smanjenjem plazmatske razine ANP-a ($9,8 \pm 1,4$ pmol/L), dok je povećanje unosa soli hranom (10 g/dan) dovelo do porasta ANP-a ($21,9 \pm 3,0$ pmol/L) u skupini zdravih dobrovoljaca. Plazmatska razina ANP-a bila je upravo srazmjerno povezana s natriurezom, a obrnuto srazmjerno s RAP-om i plazmatskom koncentracijom aldosterona.¹⁸⁰ U istoj studiji bolesnici sa srčanim zatajenjem i perifernim edemima drugog i trećeg stupnja¹⁹³ imali su plazmatsku razinu ANP-a pet puta veću od zdravih dobrovoljaca. U skupini bolesnika sa cirozom jetre, ascitesom i perifernim edemima drugog i trećeg stupnja¹⁹³ zabilježene vrijednosti ANP-a uz dijetu sa smanjenim i povećanim unosom soli u hrani nisu se razlikovale od vrijednosti zabilježenih u skupini zdravih dobrovoljaca.¹⁸⁰ Usporedba učinka smanjenja soli u hrani na portalni tlak u kompenziranoj cirozi jetre, u skupinama bolesnika s pridruženom primjenom spironolaktona i samo s dijetom sa 40 mEq natrija na dan, pokazala je da smanjen unos soli hranom i istovremena primjena spironolaktona značajno smanjuju portalni tlak, dok je samo smanjen unos soli hranom imao neznatan, klinički nevažan učinak.¹⁶⁵

U skupini bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom smanjenje unosa soli hranom na 21 mEq/dan u usporedbi s grupom bolesnika bez ograničenja količine soli u hrani bilo je povezano s bržim nestankom ascitesa uz primjenu spironolaktona, dužim periodom bez ponovnog nakupljanja ascitesa i duljim preživljenjem unutar 90 dana.¹⁹⁴ Studija hemodinamskih pokazatelja utjecaja spironolaktona bez ograničenja unosa soli hranom pokazala je značajno sniženje gradijenta jetrenog venskog tlaka u skupini bolesnika s kompenziranom cirozom jetre ($p < 0,05$), za razliku od bolesnika s ascitesom u Child-Pugh B stadiju bolesti.¹⁹⁵

4.5.3. Diuretici

Antagonisti mineralokortikoida uspješna su terapija ascitesa i imaju utjecaj na porast natriureze.¹⁴ U studiji Perez-Ayusa i suradnika¹⁴ spironolakton se pokazao učinkovitijim od furosemda unatoč niskom natriuretičkom učinku kod zdravih dobrovoljaca.^{160,161} Furosemidom posredovana značajna natriureza u uzlaznom kraku Henleove petlje i povećana dostava natrija glomerularnim filtratom u distalni kanalić¹⁹⁶ može biti u potpunosti poništena u uvjetima neantagoniziranog hiperaldosteronizma. Doza spironolaktona mora biti prilagođena plazmatskoj koncentraciji aldosterona.¹⁴ U uvjetima hipotenzije i bubrežne hipoperfuzije sa značajnom reapsorpcijom natrija u proksimalnom kanaliću, bez obzira na dozu spironolaktona, natriuretski učinak će izostati.

U studiji Angelija i suradnika¹⁹⁷ 44 bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom svrstana su u tri skupine: 1.) bolesnici s porastom diureze i natriureze nakon mirovanja i smanjenja unosa soli hranom; 2.) bolesnici s porastom diureze i natriureze uz primjenu spironolaktona; i 3.) bolesnici bez porasta diureze i natriureze uz primjenu spironolaktona. Svi su bolesnici imali

više plazmatske razine ANP-a u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih dobrovoljaca. Od skupine 1 prema skupini 3 plazmatska razina ANP-a je bila niža, a RAP-a viša, dok je natriureza bila upravo srazmjerno povezana s omjerima ANP-a i RAP-a i ANP-a i plazmatske koncentracije aldosterona. U studiji učestalosti i brzine ponovnog nakupljanja ascitesa nakon paracenteze, reakumulacija ascitesa bila je češća u placebo grupi u odnosu na grupu bolesnika liječenih s 225 mg spironolaktona dnevno ($p < 0,001$).¹⁹⁸ Kod više od polovine bolesnika ponovno nakupljanje ascitesa nastupilo je unutar 2 tjedna nakon paracenteze. 18% bolesnika liječenih spironolaktonom reakumuliralo je ascites unutar 4 tjedna. Bolesnici bez ponovnog nakupljanja ascitesa imali su fiziološke ili umjereno povišene vrijednosti RAP-a i aldosterona u plazmi bazalno i tijekom praćenja, za razliku od bolesnika s ponovnim nakupljanjem ascitesa kod kojih su u bazalnim i kontrolnim mjerenjima registrirane izrazito visoke vrijednosti oba hormona. U grupi bolesnika liječenih spironolaktonom, a bez ponovnog nakupljanja ascitesa, nije registriran porast hormona u kontrolnim mjerenjima u odnosu na bazalne vrijednosti.¹⁹⁸ Bolesnici s ponovnim nakupljanjem ascitesa imali su značajno nižu natriurezu u bazalnim mjerenjima. Razina aktivacije RAA sustava, odnosno sekundarni hiperaldosteronizam dobar je pokazatelj učinkovitosti diuretika u liječenju ascitesa furosemidom^{14,196,199,200,201} i spironolaktonom.^{14,200-202}

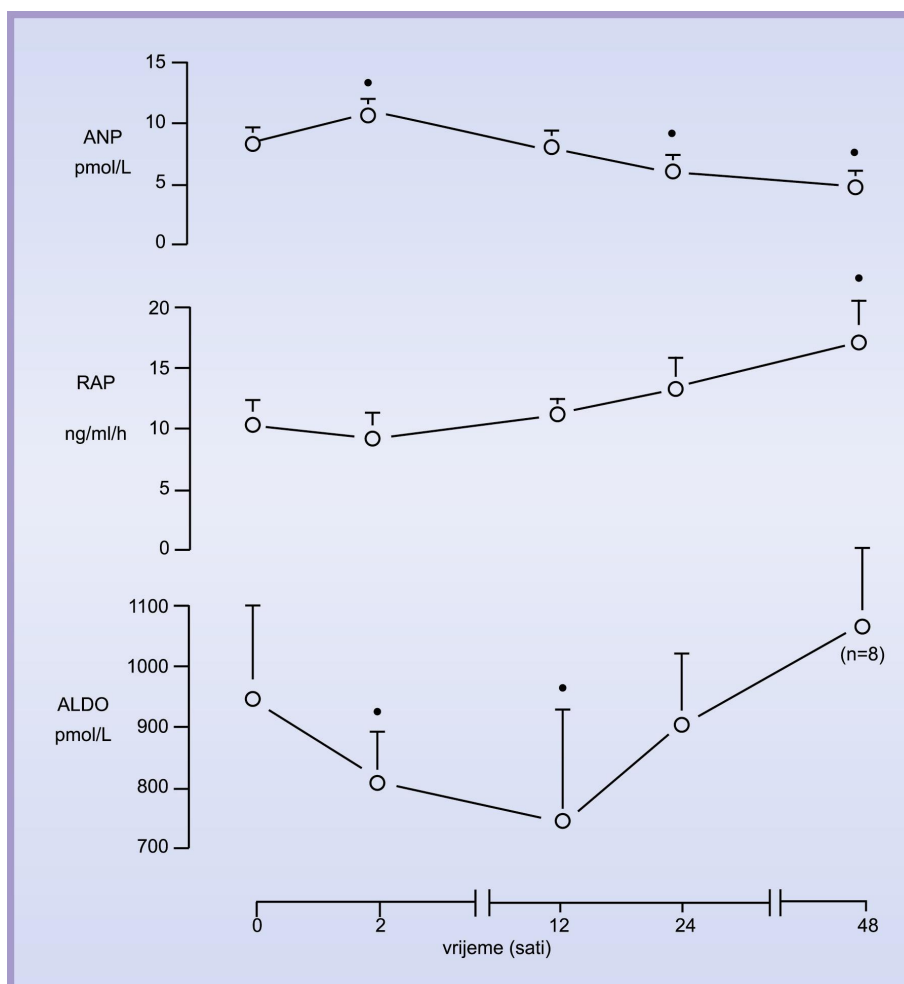
Diuretsko liječenje furosemidom povezano je s više komplikacija, prvenstveno razvitkom ili pogoršanjem portalne encefalopatije, i/ili pogoršanjem bubrežne funkcije i razvitkom elektrolitskog disbalansa u usporedbi s paracentezom i odstranjenjem 4-6 litara ascitesa uz nadoknadu cirkulirajućeg volumena infuzijom humanog albumina u bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom neosjetljivim na liječenje.^{42,201} Parenteralna primjena furosemida značajno smanjuje perfuzijski tlak bubrega, povećava reapsorpciju natrija u proksimalnom kanaliću i smanjuje sadržaj natrija u glomerularnom filtratu u distalnom kanaliću.¹⁹⁶

4.5.4. Paracenteza

Nakon studije Quintera i suradnika²⁰³ usporedbe učinkovitosti paracenteze i diuretika u liječenju masivnog ascitesa u cirozi jetre objavljen je niz studija o terapijskoj paracentezi s naglaskom na: 1) usporedbi paracenteze i diuretika;^{201,204,205} 2) utjecaja paracenteze na hemodinamske pokazatelje, neurohumoralni status (RAA sustav, simpatički živčani sustav, ADH i ANP) i bubrežnu funkciju jedan do šest dana nakon zahvata;^{30,206-209} 3) patogenezu i klinički značaj postparacenteznog cirkulatornog disfunkcijskog sindroma^{28,32,33} i učinkovitosti infuzije humanog albumina^{34,204,209} i drugih koloidnih otopina^{31,205,210,211} u prevenciji nastanka ove komplikacije;³⁵ 4) usporedbi paracenteze i peritoneovenskog premoštenja²¹² i transjugularnog intrahepatalnog portosistemnog premoštenja;²¹³ i 5) povezanosti paracenteze i povećanog rizika nastanka spontanog bakterijskog peritonitisa.²¹⁴

U skupini od dvadeset i jednog bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom Panos²⁰⁷ i suradnici odstranili su 4-16 litara ascitesa jednokratnom paracentezom u vremenskom intervalu od 2 do 8 sati. Šezdeset minuta nakon početka paracenteze zabilježili su porast minutnog volumena ($p < 0,02$), statistički neznačajno smanjenje tlaka u desnom atrijskom i plućni kapilarni tlak bez promjene. Dvanaest sati nakon početka zahvata registrirali su statistički neznačajno smanjenje minutnog volumena i statistički značajno smanjenje tlaka u desnom atrijskom i plućnog kapilarnog tlaka ($p < 0,02$). Dva sata nakon početka paracenteze (srednja

vrijednost odstranjenog ascitesa bila je 5,5 litara) zabilježen je porast plazmatske razine ANP-a i smanjenje RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona. Dvadeset i četiri i četrdeset i osam sati nakon početka zahvata plazmatska razina ANP-a bila je manja od bazalne ($p<0,05$), dok su RAP i aldosteron imali tendenciju porasta, Slika 4.5-1.



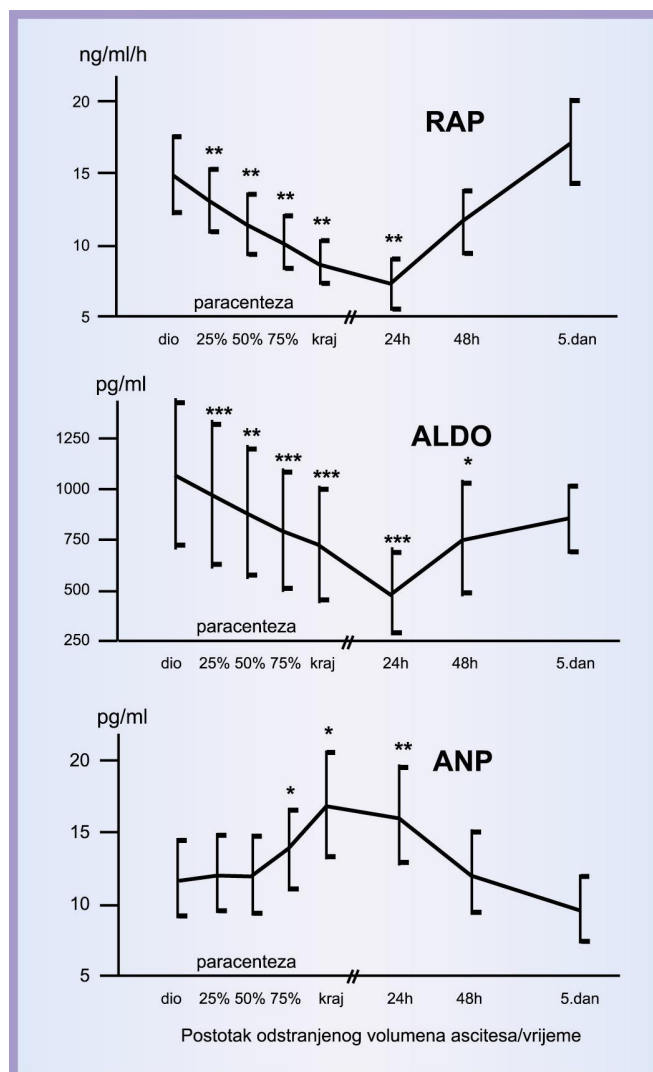
Slika 4.5-1. Promijene vrijednosti ANP-a, RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona (ALDO) nakon paracenteze.

Vrijednosti hormona izmjerene su 2, 12, 24 i 48 sati nakon paracenteze s odstranjenjem 4-16 litara ascitesa ($n=12$) i uspoređene s bazalnim mjerenjima, statistička značajnost prikazana simbolom * bila je $p<0,05$. Reproducira i modificira prema: Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, Chamvers J, Anderson J, Gimson A i sur. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. Hepatology 1990;11:662-7.²⁰⁷

Autori su zaključili da su opisani rezultati indikativni za razvitak relativne hipovolemije i predložili su nadoknadu cirkulirajućeg volumena infuzijom 20% humanog albumina neposredno nakon paracenteze da bi se izbjegao njezin negativan učinak na hemodinamske i neurohumoralne pokazatelje 24-48 sati nakon zahvata.

Nakon jednokratne, potpune, brze paracenteze s odstranjenjem 250 mililitara ascitesa u minuti ($10,7\pm4,4$ L tijekom 64 ± 20 minuta) Pozzi i suradnici²⁰⁸ registrirali su značajno smanjenje intraabdominalnog i intratorakalnog tlaka, tlaka u desnom atriju i plućnog

kapilarnog tlaka, bez promjene u frekvenciji rada srca. Porasli su volumen punjenja lijeve klijetke i minutni volumen, a smanjile su se periferna vaskularna rezistencija i srednji arterijski tlak. Usljedilo je progresivno smanjenje RAP-a i aldosterona u plazmi, s postepenim porastom plazmatske razine ANP-a. RAP i aldosteron u plazmi imali su tendenciju smanjenja kroz slijedeća 24 sata, dok je razina ANP-a održavana na razini postignutoj neporeдно nakon paracenteze. Nakon slijedeća 24 sata RAP i aldosteron u plazmi imali su tendenciju rasta, doseguvši bazalnu vrijednost šestog dana pokusa, dok se vrijednost ANP-a smanjivala do bazalne vrijednosti u istom vremenskom intervalu, Slika 4.5-2.



Slika 4.5–2. Vrijednosti RAP-a, plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a tijekom i nakon paracenteze. Vrijednosti hormona izmjerene su tijekom potpunog odstranjenja ascitesa jednokratnom, brzom paracentezom (250 ml/min), po završetku zahvata, 24 i 48 sati nakon zahvata, te šestog dana pokusa. Postotci odstranjenja ascitesa prikazani su po etapama kao 25%, 50% i 75%. Nakon završetka zahvata bolesnici su primili infuziju 20% humanog albumina u dozi od 6 g/L odstranjenog ascitesa. Podaci su prikazani kao $SV \pm SD$. U odnosu na bazalnu vrijednost statistička značajnost prikazana je simbolima: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$. Reproducirano i modificirano prema Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lamburghi C i sur. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709-19.²⁰⁸

Brzo i potpuno odstranjenje ascitesa praćeno je značajnim hemodinamskim i neurohumoralnim promjenama. Neke se mogu pripisati mehaničkim čimbenicima zbog smanjenja intraabdominalnog tlaka, dok su periferna vazodilatacija i značajno smanjenje RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona posljedica odgovora na stimulaciju srčanih volumnih receptora s inhibicijom simpatičkog vazokonstriktornog tonusa i inhibicijom bubrežnog oslobađanja renina. Povećanje povrata venske krvi u desno srce i efektivnog volumena arterijske krvi odgovorni su za povećanu sintezu i sekreciju ANP-a koji doprinose daljnjoj inhibiciji RAA sustava.^{173,175,215} Masivni ascites doprinosi neravnoteži natriuretičkih i antinatriuretičkih čimbenika kod bolesnika sa cirozom jetre.²¹⁵ Povoljan učinak paracenteze na neurohumoralnu kontrolu ravnoteže soli u tijelu gubi se nakon 24 sata s povratkom neurohumoralnih pokazatelja na bazalne razine 6 dana nakon zahvata. Za razliku od iznesenih rezultata Peltekian i suradnici²¹⁶ nisu registrirali promjene u ukupnom volumenu krvi, srčanom indeksu, glomerularnoj filtraciji, bubrežnom efektivnom protoku plazme, natriurezi, hematokritu, RAP-u i plazmatskim koncentracijama aldosterona, noradrenalina i ANP-a, nakon jednokratne paracenteze s odstranjenom 5 litara ascitesa, prije, 24 i 48 sati nakon zahvata.

4.5.5. Nadoknada cirkulirajućeg volumena infuzijom humanog albumina ili otopinom koloida

Nakon početnog povoljnog učinka terapijska paracenteza praćena je pogoršanjem hemodinamskih i neurohumoralnih pokazatelja zbog značajne aktivacije RAA sustava i simpatičkog živčanog sustava jedan do šest dana nakon zahvata, s pogoršanjem bubrežne funkcije i daljnjim zadržavanjem natrija bubrežima, a time i ubrzanim ponovnim nakupljanjem ascitesa.³² Opisana komplikacija javlja se u oko 75% bolesnika ako nakon paracenteze ne uslijedi nadoknada cirkulirajućeg volumena.³⁴ Učestalost se značajno smanjuje istovremenom infuzijom 20% humanog albumina s malim sadržajem natrija,^{31,34,204,208-211,217,218} otopine dextransa,^{31,211,205} želeline^{31,210} ili škroba.²¹⁸

Randomiziranom, kontroliranom studijom Gines i suradnici³⁴ usporedili su učinkovitost ponavljanih paracenteza s odstranjenjem 4-6 litara ascitesa s ili bez nadoknade cirkulirajućeg volumena otopinom 20% humanog albumina s malim sadržajem natrija. Uz infuziju albumina nije registrirana aktivacija RAA sustava, pogoršanje bubrežne funkcije i/ili hiponatrijemija. Autori su zaključili da je infuzija albumina imala povoljan učinak na hemodinamske pokazatelje povećanjem centralnog volumena krvi,²¹⁹ što je do sada višestruko dokazano u brojnim studijama. Skupinu od 18 bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom Luca i suradnici²⁰⁹ su nakon potpunog odstranjenja ascitesa podijelili u dvije skupine (s i bez infuzije 20% humanog albumina, u dozi 6 g/L ascitesa). U skupini bolesnika bez nadoknade cirkulirajućeg volumena infuzijom albumina, 24 sata nakon odstranjenja ascitesa, registrirano je značajno sniženje srčanog indeksa ($p < 0,05$) i plućnog kapilarnog tlaka ($p = 0,02$), uz značajan porast RAP-a i aldosterona u plazmi i značajno sniženje razine ANP-a. Bolesnici liječeni infuzijom albumina imali su značajan porast ANP-a i daljnje sniženje plazmatske koncentracije aldosterona.

Terapijska paracenteza i potpuno odstranjenje ascitesa uz terapijsku nadoknadu cirkulirajućeg volumena infuzijom albumina ili koloidne otopine može biti praćeno razvitkom efektivne hipovolemije kod nekih bolesnika.^{32,217} Postparacentezna efektivna

hipovolemija definirana je 50% porastom RAP-a na razinu veću od 4 η g/ml/h šest dana nakon paracenteze.^{32,217} U skupini od 46 bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom Vila i suradnici²¹⁷ registrirali su efektivnu hipovolemiju nakon potpunog odstranjenja ascitesa i nadoknade cirkulirajućeg volumena infuzijom otopine dextransa-70 kod 20 bolesnika. Kod preostalih 26 bolesnika nije registrirano promijena RAP-a. Postparacentezna hipovolemija bila je povezana sa značajnim sniženjem srednjeg arterijskog tlaka i periferne vaskularne rezistencije šestog dana pokusa, uz značajnu obrnuto srazmjernu povezanost između RAP-a i periferne vaskularne rezistencije ($r=0,74$; $p<0,001$). Postparacentezna efektivna hipovolemija najvjerojatnije nastaje zbog daljnjeg pogoršanja od ranije prisutne periferne vazodilatacije.²¹⁷

Od 37 bolesnika podvrgnutih potpunom odstranjenju ascitesa i nadoknadi cirkulirajućeg volumena infuzijom otopine dekstrana-70 (8 g/L odstranjenog ascitesa), u studiji Ruiz-del-Arbol i suradnika³² postparacentezni cirkulatorni disfunkcijski sindrom registriran je kod 10 bolesnika sa statistički značajnim porastom renina i noradrenalina u plazmi, uz značajno sniženje periferne vaskularne rezistencije i porast gradijenta jetrenog venskog tlaka. Autori su zaključili da je postparacentezni cirkulatorni disfunkcijski sindrom prvenstveno uzrokovan pogoršanjem od ranije prisutne arteriolarne vazodilatacije i aktivacije endogenih vazoaktivnih sustava s porastom intrahepatalne vaskularne rezistencije.³² Postparacentezni cirkulatorni disfunkcijski sindrom povezan je s pogoršanjem neurohumoralne kontrole ravnoteže soli bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, pogoršanjem bubrežne funkcije u 20% bolesnika,^{28,30-32} nije spontano reverzibilan^{28,30,31} i povezan je s lošijim preživljenjem bolesnika.³¹ Izvještaji o nepovoljnom utjecaju infuzije albumina i koloidnih otopina na sintezu endogenog albumina u pokusnim životinjskim modelima²²⁰ za sada nemaju potvrdu i klinički značaj u humanoj medicini. Iako su studije usporedbe učinkovitosti infuzije 20% humanog albumina s malim sadržajem natrija i drugih koloidnih otopina: dextransa-70,²¹¹ želatine²¹⁰ i škroba²¹⁸ pokazale jednaku djelotvornost u liječenju ascitesa, albumin je najuspješniji u prevenciji nastanka postparacenteznog cirkulatornog disfunkcijskog sindroma.^{31,42}

5. POSTAVKE I CILJ ISTRAŽIVANJA

5.1. Postavke istraživanja

Dekompenzirana ciroza jetre, ciroza jetre s ascitesom, stadij je bolesti koji nastaje gubitkom fiziološke neurohumoralne kontrole ravnoteže soli i vode bubrežima u uvjetima povišene intrahepatalne vaskularne rezistencije,³² splahnjičke i sistemne vazodilatacije^{3,7,8} i hiperdinamske cirkulacije.^{156,169-171} Sekundarni hiperaldosteronizam važan je antinatriuretički mehanizam zadržavanja natrija bubrežima, stvaranja i održavanja ascitesa i edema bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre.^{167,173} ANP je važan natriuretički hormon u neurohumoralnoj kontroli ravnoteže soli u zdravlju^{129,130,133,134} i bolesti.^{175-178,197}

Aktivnosti oba hormonska sustava imaju utjecaj na preživljenje bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.^{32,33,179} Stupnjeviti terapijski algoritam liječenja ascitesa u cirozi jetre:^{94,200} mirovanjem,^{39,40} smanjenjem soli u hrani,^{165,180,194,195} spironolaktonom,^{14,160,161,165,198,202} furosemidom,^{14,196,199,200,201} paracentezom,^{201,203-211} nadoknadom cirkulirajućeg volumena infuzijom albumina^{31,34,204,208-211,217,218} ili koloidne otopine^{31,205,210,211,218} utječu na neurohumoralnu kontrolu ravnoteže soli bubrežima, a time i na ishod bolesti bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.

1) Da li povoljan učinak postupaka centralizacije krvotoka: paracenteza s odstranjenjem 6 litara ascitesa, nadoknada cirkulirajućeg volumena koloidnom otopinom, mirovanje u krevetu 24 sata prije i nakon zahvata, te nastavak liječenja spironolaktonom u dozi 200 mg/dan (skupine mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina), ima utjecaj na 30-dnevni kratkoročni ishod bolesti, u odnosu na bolesnike liječene paracentezom s odstranjenjem 6 litara ascitesa, bez mirovanja 24 sata prije i nakon zahvata i bez nadoknade cirkulirajućeg volumena, uz nastavak liječenja spironolaktonom 200 mg/dan (skupina kretanje-paracenteza) i bolesnike liječene s 40 mg furosevida intravenski, spironolaktonom 200 mg/dan, bez ograničenja u kretanju (skupina kretanje-furosemid)?

2) Da li postoji klinički i/ili laboratorijski pokazatelj s prognostičkom vrijednosti ishoda bolesti unutar 30 dana (kratkoročni ishod bolesti) i 22 mjeseca (dugoročni ishod bolesti)?

3) Da li povoljan učinak postupaka centralizacije krvotoka: paracenteza s odstranjenjem 6 litara ascitesa, nadoknada cirkulirajućeg volumena koloidnom otopinom, mirovanje u krevetu 24 sata prije i nakon zahvata, i nastavak liječenja spironolaktonom u dozi 200 mg/dan (skupine mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina) rezultira mjerljivim napretkom u liječenju masivnog ascitesa neosjetljivog na liječenje bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti ili se radi o asimptomatskim promjenama plazmatskih koncentracija hormona, bez učinka na diurezu i natriurezu u odnosu na bolesnike liječene paracentezom s odstranjenjem 6 litara ascitesa, bez mirovanja 24 sata prije i nakon zahvata i bez nadoknade cirkulirajućeg volumena, uz nastavak liječenja spironolaktonom 200 mg/dan (skupina kretanje-paracenteza) i bolesnike liječene s 40 mg furosevida intravenski, spironolaktonom 200 mg/dan, bez ograničenja u kretanju (skupina kretanje-furosemid)?

5.2. Cilj istraživanja

1. Analizirati ishod bolesti svih 50 bolesnika zajedno i razvrstanih u dvije skupine: mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (30 bolesnika) i kretanje-paracenteza/furosemid (20 bolesnika) nakon 22 mjeseca praćenja, procijeniti prognostičku valjanost rizika smrti dugoročnog ishoda bolesti (long-term outcome) za pojedine pokazatelje svrstane po kategorijama:
 - + epidemiološki pokazatelji
 - + klinički pokazatelji
 - + laboratorijski pokazatelji jetrene funkcije
 - + laboratorijski pokazatelji bubrežne funkcije
 - + neurohumoralni pokazateljii definirati nove pokazatelje povećanog rizika smrti u homogenoj skupini bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti.
2. Analizirati ishod bolesti unutar 30 dana bolničkog liječenja bolesnika uključenih u klinički terapijski pokus, procijeniti prognostičku valjanost rizika smrti kratkoročnog ishoda bolesti (short-term outcome) za pojedine pokazatelje svrstane po kategorijama:
 - + epidemiološki pokazatelji
 - + klinički pokazatelji
 - + laboratorijski pokazatelji jetrene funkcije
 - + laboratorijski pokazatelji bubrežne funkcije
 - + neurohumoralni pokazateljii definirati novi pokazatelj povećanog rizika smrti u homogenoj skupini bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti.
3. Analizirati laboratorijski mjerljiv učinak promijena RAP-a, plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a na ravnotežu soli tijekom šest dana kliničkog pokusa.
4. Procijeniti povezanost analiziranih pokazatelja neurohumoralnog odgovora na primjenjene različite protokole liječenja:
 - + renin–aldosteron os:
RAP-plazmatska koncentracija aldosterona
 - + učinak aldosterona:
plazmatska koncentracija aldosterona-omjer izlučenog natrija i kalija urinom
tubularni učinak aldosterona-izlučivanje natrija i kalija urinom
doprinos aldosterona kalijurezi-omjer kalija izlučenog urinom i zbroja natrija i kalija izlučenog urinom
 - + učinak ANP-a:
plazmatska koncentracija ANP-a-natrij izlučen urinom
ANP/ALDO omjer-natrij izlučen urinom.
5. Procijeniti povezanost analiziranih pokazatelja s pokazateljima bubrežne funkcije: volumen urina, klirens kreatinina, osmolalni klirens i osmotska diureza.
6. Analizirati eventualne interakcije između parova varijabli
 - + volumen urina–količina filtriranog natrija–izlučivanje natrija urinom
 - + volumen urina–količina filtriranog kalija–izlučivanje kalija urinom
 - + izlučivanje natrija urinom–izlučivanje kalija urinom.
7. Predložiti terapijski algoritam racionalnog liječenja masivnog ascitesa bolesnika sa cirozom jetre u Child-Pugh C stadiju bolesti.

6. BOLESNICI I METODE

6.1. Bolesnici

U Kliničkoj bolnici "Sestre milosrdnice" Medicinskog i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu izveden je jednostruko slijep, randomiziran, kontroliran, klinički terapijski pokus "Racionalno liječenje ascitesa u cirozi jetre" od ožujka 1998. godine do travnja 1999. godine. Istraživanje je izvedeno poštujući principe Dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije,²²¹ uz odobrenje i monitoriranje bolničkog Etičkog povjerenstva i Komisije za lijekove. Bolesnici su detaljno upoznati sa svrhom i načinom liječenja, te su nakon odluke o sudjelovanju u istraživanju to potvrdili pisanim pristankom. Po uključenju u istraživanje svakom bolesniku pridružen je unaprijed isplaniran Protokol studije u kojem su zabilježeni svi podaci prema Planu istraživanja tijekom 6 dana kliničkog terapijskog pokusa i 30 dana nakon uključenja u istraživanje. Po isteku tog vremena bolesniku je pridružen Protokol za praćenje ishoda bolesti, tijekom 22 mjeseca do završetka studije u svibnju 2000. godine. U Arhivu Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" pohranjena je sva medicinska dokumentacija do svibnja 2010. godine.

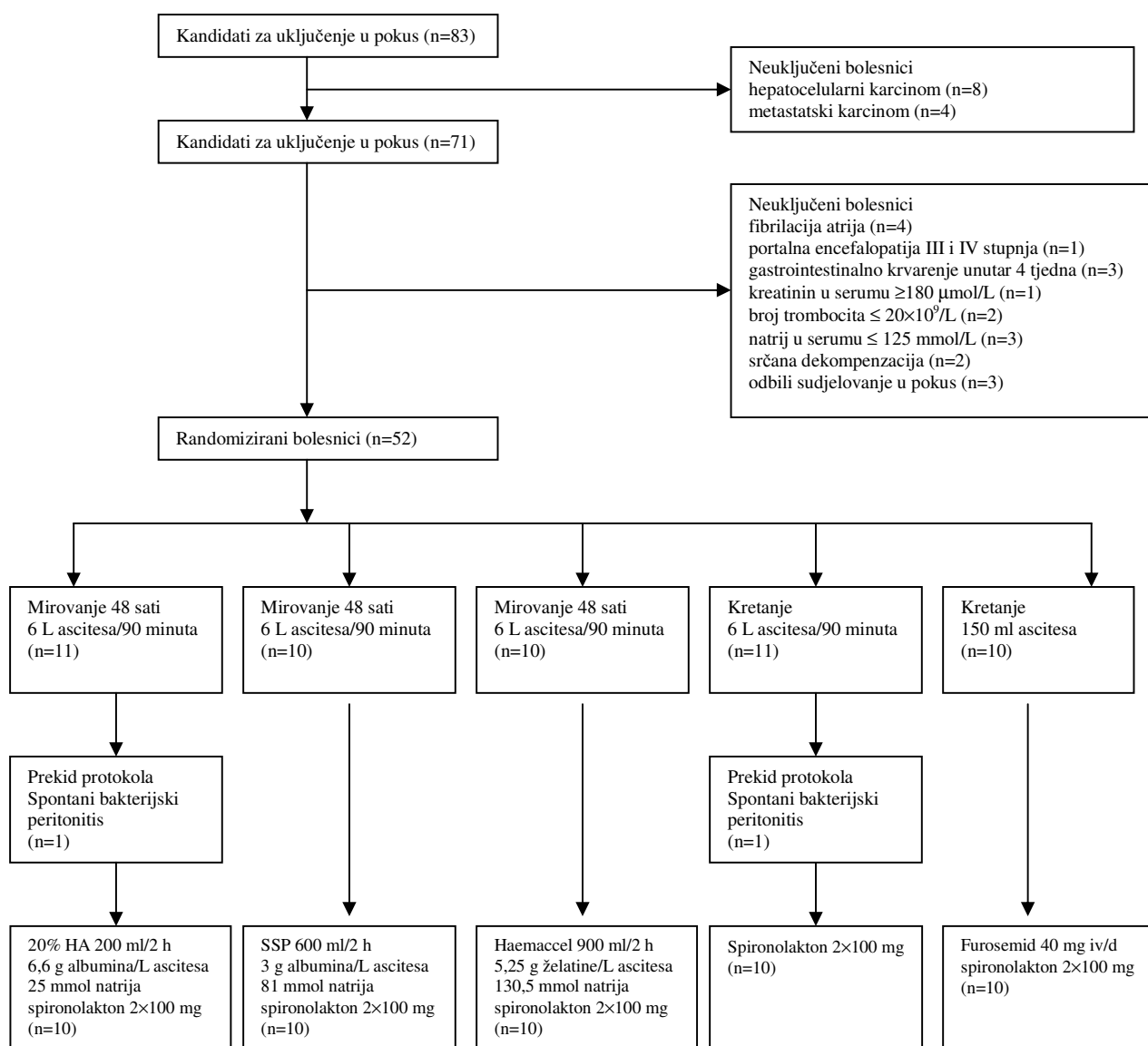
Tablica 6.1–1. Kriteriji za uključenje, neuključenje i isključenje iz kliničkog terapijskog pokusa Racionalno liječenje ascitesa u cirozi jetre.

Kriteriji za uključenje u terapijski pokus	1) ciroza jetre alkoholne etiologije s masivnim ascitesom u Child-Pugh ⁴¹ C stadiju bolesti 2) klinički pokazatelji ciroze jetre: žutica, ascites, periferni edemi, portalna encefalopatija, caput meduse, splenomegalija, spider naevusi, ginekomastija/atrofija dojki, testikularna atrofija/virilizacija, sekundarna amenoreja, hipotrofična i hipotonična miškulatura, palmarni eritem 3) ultrazvučni pokazatelji ciroze jetre: atrofična nodularna jetra, ascites, splenomegalija, sekundarno zadebljala stijenka žučnjaka, sediment u žučnjaku 4) endoskopski kriteriji varikoziteta jednjaka i/ili portalne gastropatije bez endoskopskih znakova krvarenja 5) laboratorijski pokazatelji ciroze jetre: hipoalbuminemija, hipofibrinogenemija, produženo protrombinsko vrijeme, pancitopenija 6) sinus ritam
Kriteriji za neuključenje u terapijski pokus	1) portalna encefalopatija III i IV stupnja ^{48,49} 2) hepatocelularni ili metastatski karcinom jetre 3) gastrointestinalno krvarenje unutar 4 tjedna 4) sistemna infekcija (sepsa ili peritonitis) 5) kreatinin u serumu $\geq 180 \mu\text{mol/L}$ 6) trombociti $\leq 20 \times 10^9/\text{L}$ 7) natrij u serumu $\leq 125 \text{ mmol/L}$ 8) kronična opstruktivna plućna bolest 9) srčana dekompenzacija
Kriteriji za isključenje iz terapijskog pokusa	1) spontani bakterijski peritonitis: pH < 7,15, i/ili L ≥ 250 u ascitesu, i/ili Lightov indeks > 1 ²²² 2) pozitivna mikrobiološka kultura ascitesa

U Hitnu službu Klinike za unutarnje bolesti od ožujka 1998. godine do travnja 1999. godine javilo se osamdeset i troje bolesnika sa cirozom jetre radi liječenja epizode masivnog ascitesa. Svi su bolesnici klinički obrađeni po standardnom protokolu anamneze i statusa od strane dvoje istraživača (VD i SŠ), te su na osnovu kliničkih pokazatelja uključeni u skupinu kandidata za klinički pokus prema slijedećim kriterijima: 1) ciroza jetre

alkoholne etiologije s masivnim ascitesom u Child-Pugh⁴¹ C stadiju bolesti; 2) klinički pokazatelji ciroze jetre; 3) ultrazvučni pokazatelji ciroze jetre; 4) endoskopski pokazatelji portalne hipertenzije bez endoskopskih znakova krvarenja; 5) laboratorijski pokazatelji ciroze jetre i 6) sinus ritam srca, Tablica 6.1-1.

Kriteriji za neuključenje bolesnika u terapijski pokus bili su: pridužen hepatocelularni (n=8) ili metastatski karcinom (n=4) jetre, fibrilacija atrijska (n=4), portalna encefalopatija III i IV stupnja^{48,49} (n=1), gastrointestinalno krvarenje unutar 4 tjedna (n=3), kreatinin u serumu $\geq 180 \mu\text{mol/L}$ (n=1), broj trombocita $\leq 20 \times 10^9/\text{L}$ (n=2), natrij u serumu $\leq 125 \text{ mmol/L}$ (n=3), srčana dekompenzacija (n=2) i tri bolesnika koji su odbili sudjelovanje u studiji, Slika 6.1.-1.



Slika 6.1–1. Bolesnici i Plan jednostruko slijepog, kontroliranog, randomiziranog, kliničkog terapijskog pokusa Racionalno liječenje ascitesa u cirozi jetre. HA je humani albumin, SSP je svježe smrznuta plazma.

U istraživanje je uključeno pedeset i dvoje bolesnika i primljeno na bolničko liječenje. Rendgenološkom snimkom pluća definirano je eventualno postojanje pridruženog pleuralnog izljeva u okviru dekompenzirane ciroze jetre. Endoskopijom su verificirani endoskopski pokazatelji portalne encefalopatije: varikoziteti jednjaka stupnjevani od I do IV stupnja i portalna gastropatija bez znakova krvarenja. Hranjeni su dijetom sa 40 mEq soli dnevno, unos tekućine ograničen je na jednu litru dnevno za bolesnike s perifernim edemima +2 i +3¹⁹³ ili serumskom koncentracijom natrija ≤ 130 mmol/L, diuretici su izostavljeni iz terapije, bolesnicima je zabranjeno pušenje cigareta, konzumacija alkohola, kave i čaja. Planirana je primijena diazepama, antibiotika, ranitidina, laktuloze i antacida u slučaju potrebe. Dva do sedam (prosječno pet) dana nakon izostavljanja diuretika iz terapije bolesnici su randomizacijom uključeni u jednu od pet terapijskih skupina: mirovanje-paracenteza-albumin (n=11), mirovanje-paracenteza-plazma (n=10), mirovanje-paracenteza-želatina (n=10), kretanje-paracenteza (n=11) i kretanje-furosemid (n=10).

6.2. Plan istraživanja i metode

Bolesnicima iz skupina: mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina zabranjeno je kretanje uz mirovanje u krevetu nultog i prvog dana kliničkog pokusa, bolesnici iz skupina: kretanje-paracenteza i kretanje-furosemid nisu imali ograničenja u kretanju, ni obaveznog mirovanja u krevetu osim 2 sata (od 6 do 8 sati ujutro u dane 1, 2, 3 i 6, i od 13 do 15 sati prvog dana kliničkog pokusa) prije vađenja uzoraka krvi za RAP, plazmatsku koncentraciju aldosterona i ANP-a. Nultog dana pokusa, u 8 sati ujutro, nakon prekonoćnog gladovanja, izmjerene su tjelesna visina, tjelesna težina, tjelesna temperatura, arterijski krvni tlak i srčana frekvencija. Jednokratnom punkcijom kubitalne vene uzeti su uzorci krvi za određivanje krvne grupe, Rh faktora, direktnog i indirektnog Coombsovog testa i bazalnih vrijednosti hemoglobina, hematokrita, broja trombocita, protrombinskog vremena, fibrinogena, aspartat transaminaze (AST), alanin transaminaze (ALT), laktat dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze, γ -glutamil transpeptidaze (γ -GT), serumskih vrijednosti bilirubina, bjelančevina, albumina, amonijaka, ureje, kreatinina i elektrolita. Sakupljen je 24-satni urin za određivanje natrija i kalija u urinu i endogenog klirensa kreatinina,^{223,224} kao mjere vrijednosti glomerularne filtracije, uzorak krvi za kreatinin u serumu izvađen je jednokratnom punkcijom vene na kraju perioda sakupljanja urina. Uzorci urina sakupljeni su spontanim mokrenjem, od bolesnika iz skupina s obaveznim mirovanjem zahtijevano je da mokre u ležećem položaju.

U sedam sati ujutro prvog dana kliničkog pokusa, nakon prekonoćnog gladovanja, bolesnicima su postavljene intravenske kanile u kubitalnim regijama obje ruke. Iz intravenske kanile postavljene na lijevoj ruci aspirirani su uzorci krvi za laboratorijske analize, kanila na desnoj ruci bila je terapijski venski put za primjenu lijekova i infuzija uz pomoć infuzione pumpe. U osam sati ujutro izvađena je krv za bazalne vrijednosti RAP-a, plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a.

U devet sati ujutro izvedena je paracenteza. Poštujući propise sterilnosti i čišćenja kože intravenskom kanilom Braun 176 1 $\frac{3}{4}$ " 1,5×45 mm (B Braun Melsungen AG, Melsungen, Švicarska) koja se sastoji od oštremetalne, koso zarezane igle i plastične kanile, punktirana je trbušna stijenka u lijevom donjem kvadarantu, na granici vanjske i srednje trećine zamišljene linije koja spaja pupak i prednju šiljastu izbočinu bočne kosti. Nakon ulaska igle

u peritonelanu šupljinu i aspiracijom potvrđenog mlaza ascitesa, odstranjena je unutrašnja metalna igla, plastična kanila uvedena je do razine trbušne stijenke i pričvršćena ljepljivom trakom za kožu. Ascites je dreniran slobodnim padom u građiranu posudu smještenu na podu tijekom 120 minuta ili dok nije postignuta količina od 6 litara za bolesnike u skupinama mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma, mirovanje-paracenteza-želatina i kretanje-paracenteza. Bolesnicima iz skupine kretanje-furosemid odstranjeno je 150 ml ascitesa za analize. U slučaju sporijeg toka ili prestanka istjecanja ascitesa dozvoljeno je okretanje na lijevi bok. U roku od 2 sata učinjene su analize ascitesa: broj leukocita, citološka analiza sedimenta ascitesa, sadržaj bjelancevina u ascitesu, pH vrijednost ascitesa i LDH u ascitesu za određivanje Lightovog indeksa ascitesa.²²² Nakon završenih analiza iz skupina mirovanje-paracenteza-albumin i kretanje-paracenteza isključen je po jedan bolesnik iz daljnjeg kliničkog pokusa zbog laboratorijskih pokazatelja spontanog bakterijskog peritonitisa,^{1,214} Slika 6.1-1. Mikrobiološka analiza uzoraka ascitesa identificirala je porast bakterije *Escherichia coli* kod oba bolesnika. Po završetku ispuštanja ascitesa plastična kanila odstranjena je iz trbuha, ubodno mjesto je komprimirano tijekom 5 minuta, prekriveno sterilnim prevojem, bolesnici su ostali ležati na desnom boku slijedeća 2 sata radi sprečavanja daljnjeg spontanog istjecanja ascitesa.

Na kraju ispuštanja ascitesa započeta je infuzija koloidne otopine prema planu pokusa: skupina mirovanje-paracenteza-albumin 200 ml 20% humanog albumina s malim sadržajem natrija (Human-Albumin 20% Behring, Centeon Pharma GmbH, Marburg, Njemačka), 6,6 grama albumina/litru odstranjenog ascitesa, 25 mmol natrija; skupina mirovanje-paracenteza-plazma 600 ml svježe smrznute plazme (Svježe smrznuta plazma, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb, Hrvatska), 3 grama albumina/litru odstranjenog ascitesa, 81 mmol natrija; i skupina mirovanje-paracenteza-želatina 900 ml otopine želatine (Haemaccel, Hoechst Marion Roussel, Horsholm, Danska), 5,25 grama želatine/litru odstranjenog ascitesa, 130,5 mmol natrija, Slika 6.1-1. Sve tri otopine su primijenjene tijekom 2 sata infuzijskim pumpama. Svim bolesnicima izvađene su intravenske kanile iz obje ruke prvog dana kliničkog pokusa u 18 sati. Za laboratorijske analize drugog, trećeg i šestog dana kliničkog pokusa krv je dobivena jednokratnom punkcijom vene u kubitalnoj regiji, bolesnici iz skupine kretanje-furosemid svako su jutro u 9 sati primili jednokratnu intravensku injekciju 40 mg furosemda.

Tijekom čitavog postupka prvog dana pokusa jedan od istraživača bio je uz krevet bolesnika. Bolesnici iz skupina mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina imali su obavezno mirovanje ležanjem u krevetu tijekom slijedeća 24 sata. Bolesnici iz skupine kretanje-paracenteza nisu primili infuziju koloidne otopine i nisu imali ograničenje u kretanju osim slijedeća 2 sata, zbog sprečavanja daljnjeg spontanog istjecanja ascitesa i slijedeća 2 sata zbog vađenja krvi za RAP, plazmatsku koncentraciju aldosterona i ANP-a. Od drugog dana kliničkog pokusa nije bilo ograničenja u kretanju za sve bolesnike. Bolesnici iz skupine kretanje-furosemid nisu imali ograničenja u kretanju i svako su jutro u 9 sati dobili 40 mg furosemda intravenski (Furosemid ampula, Belupo, Koprivnica, Hrvatska). U nastavku kliničkog pokusa svi su bolesnici liječeni spironolaktonom (Aldactone kasula, Boehringer Mannheim, Beč, Austrija) 2×100 mg prvog dana pokusa u 15 i 21 sat, drugog, trećeg, četvrtog, petog i šestog dana pokusa u 9 i 17 sati.

Kontrolna klinička mjerenja: krvni tlak, srčana frekvencija, tjelesna težina, tjelesna temperatura i dnevna diureza mjereni su svakog jutra u osam sati drugog, trećeg, četvrtog, petog i šestog dana kliničkog pokusa. Prvog dana kliničkog pokusa krvni tlak i srčana frekvencija mjereni su dva, četiri i šest sati nakon početka paracenteze. Krvni tlak i srčana frekvencija mjereni su u ležećem položaju. Prvog, drugog, trećeg i šestog dana kliničkog pokusa sakupljeni su uzorci 24 satnog urina za određivanje natrija i kalija u urinu i klirensa kreatinina. Točnost sakupljanja urina svakodnevno je provjeravana određivanjem izlučivanja kreatinina u urinu. U 8 sati ujutro drugog, trećeg i šestog dana kliničkog pokusa jednokratnom venepunkcijom uzeti su uzorci krvi za određivanje kontrolnih vrijednosti hemoglobina, hematokrita, broja trombocita, protrombinskog vremena, fibrinogena, aspartat transaminaze (AST), alanin transaminaze (ALT), laktat dehidrogenaze (LDH), alkalne fosfataze, γ -glutamil transpeptidaze (γ -GT), serumskih vrijednosti bilirubina, bjelančevina, albumina, amonijaka, ureje, kreatinina i elektrolita. Uzorci krvi za kontrolne vrijednosti RAP-a, plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a uzeti su prvog dana kliničkog pokusa u 15 sati, te drugog, trećeg i šestog dana u 8 sati ujutro nakon prekonoćnog gladovanja i ležećeg položaja u krevetu.

Krvni tlak mjeren je živinim sfingomanometrom (Riester, Jungingen, Njemačka), srednji arterijski tlak (MAP)²²⁵ izračunat je kao trećina sume sistoličkog i dvostrukog dijastoličkog tlaka, a vrijednosti su im izražene u milimetrima žive (mmHg).

$$\text{MAP} = \frac{\text{ST} + 2\text{DT}}{3} \quad (\text{mmHg}) \quad (1)$$

Palpacijom iznad radijalne arterije zabilježena je srčana frekvencija i izražena je brojem udara pulsa u minuti, temperatura je mjerena u suhom pazuhu živinim toplomjerom 5 minuta i izražena je u stupnjevima Celzijusa (°C). Tjelesna visina izražena je u centimetrima (cm). Tjelesna težina izmjerena je svako jutro vaganjem na tašte, u stojećem položaju, izražena je u kilogramima (kg). Bazalna vrijednost tjelesne težine upotrebljena je za izračunavanje idealne tjelesne težine (ITT) za bolesnike s ascitesom i/ili edemima, izračunata je po Lorenzu²²⁶ i izražena u kilogramima.

$$\text{ITT} = (\text{TV} - 100) - \frac{\text{TV} - 150}{4} \quad (\text{kg}) \quad (2)$$

Suvišak tjelesne težine (STT) izračunat je kao razlika između izmjerene tjelesne težine i izračunate idealne tjelesne težine i izražen je u kilogramima.

$$\text{STT} = \text{TT} - \text{ITT} \quad (\text{kg}) \quad (3)$$

Krvne grupe AB0 i Rh sustava određene su klasičnim metodama. Direktni i indirektni antiglobulinski test učinjeni su mikro-gel metodom (DiaMed, Cressier, Švicarska). Uzorak krvi za hematološke analize vađen je u EDTA-K₃ epruvete, broj krvnih stanica, hemoglobin i hematokrit određeni su automatskim brojačem Coulter-Counter S plus junior (Coulter Electronics Limited, Luton, Engleska). Protrombinsko vrijeme određeno je metodom po Quicku zajedno s plazmatskom koncentracijom fibrinogena iz krvi vađene u epruvetu s

3.8% natrijevim citratom u omjeru 1:10 te plazmom odvojenom centrifugiranjem brzinom 3000 obrtaja u minuti tijekom 10 minuta i analizirano automatski Behring Coagulation Timer aparatom (Dade Behring, Marburg, Njemačka).

Biokemijski pokazatelji jetrene (AST, ALT, LDH, γ -GT, bilirubin, alkalna fosfataza) i bubrežne (ureja, kreatinin, natrij i kalij u serumu i urinu) funkcije određeni su standardnim biokemijskim metodama automatskim analizatorom Olympus AU 600 (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Njemačka). Amonijak u krvi određen je metodom suhe kemije, refleksnom spektroskopijom s bromfenol plavilom na aparatu Kodak Ektahem DT (Eastman Kodak Company, Rochester (NY), Sjedinjene Američke Države). Elektroforeza bjelančevina seruma s količinom ukupnih bjelančevina, albumina i globulina izražena je u g/L određena je na celuloza-acetat nosaču automatskim analizatorom Olympus Fracto scan junior (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Njemačka). Iz vrijednosti albumina i globulina izračunata je vrijednost koloidno osmotskog tlaka plazme (KOT) po formuli:²²⁵

$$\text{KOT} = \frac{\text{albumin} \times 5,5 + \text{globulin} \times 1,4}{10} \quad (\text{mmHg}) \quad (4)$$

Iz početnog mlaza ascitesa slobodnim padom odvojeno je 150 mililitara ascitesa za slijedeće analize: broj leukocita u ascitesu, izbrojen automatskim brojačem Coulter-Counter S plus junior (Coulter Electronics Limited, Luton, Engleska); biokemijska analiza ascitesa koja je uključivala određivanje relativne gustoće, proteina kvantitativno u g/L, LDH u J/L pri 30 °C i pH vrijednost standardnim biokemijskim testovima na aparatu Olympus AU 600 (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Njemačka), a analiza sedimenta ascitesa i određivanje broja stanica učinjeni su nakon centrifugiranja uzorka na 2500 okretaja/min tijekom 5 minuta; uzorak ascitesa za citološku analizu pripremljen je iz sedimenta dobivenog citospin tehnologijom (1200 G/2 min) na Shandon cyto 2 (Thermo Shandon, Pittsburgh (PA), Sjedinjene Američke Države). Sediment je odmah nanesen na čisto stakalce, sušen na zraku 20 minuta, obojen i fiksiran Pappenheim metodom (May-Grunwald-Giemsa). Sve preparate pregledao je isti citolog svjetlosnim mikroskopom. Svi su preparati ocijenjeni i svrtani kao pozitivni ili negativni ovisno o prisutnosti malignih stanica. Uzorak ascitesa za bakteriološku analizu odmah je nasaden u aerobne i anaerobne bočice za hemokulturu (FAN Aerobic and Anaerobic Culture Bottles, Organon Teknika Corp., Durham, Nizozemska). Mikrobiološka analiza izvedena je standardnim tehnikama mikrobiološkim detekcijskim sistemom (Organon Bact-Alert, Organon Teknika Corp., Durham, Nizozemska).

Uzorci krvi za određivanje RAP-a, plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a vađene su u epruvete ohlađene na 4 °C s EDTA-K₃ + aprotinin (Shionogi&Co, Ltd, Osaka, Japan). U vremenskom intervalu pet minuta od vađenja uzorci krvi su centrifugirani u hladnoj centrifugi na 8 °C s 5000 okretaja u minuti tijekom 5 minuta. Plazma je odmah odijeljena na tri jednaka dijela i smrznuta na -30 °C te pohranjena.

RAP je određen kitom Ren-CT₂ (CIS bio international, Gif sur Yvette, Francuska). Princip određivanja RAP-a zasnovan je na radioimunološkom određivanju angiotenzina I u uzorcima koji se inkubiraju odvojeno i istovremeno na 37 °C i 4 °C. U uzorku na 37 °C dolazi do generiranja angiotenzina I uz dodatak inhibitora koji sprečava njegovu

razgradnju. U uzorku na 4 °C ne stvara se angiotenzin I. Inkubacija traje 90 minuta. Daljnji princip određivanja zasniva se na kompeticiji između obilježenog angiotenzina I i neobilježenog iz uzorka ili standarda za stalan i ograničen broj veznih mjesta na antigenu. Nakon inkubacije i završetka reakcije uzorci se broje u gama brojaču. Rezultati se očitavaju iz standardne krivulje i preračunavaju.

Aldosteron je određen Ria metodom na čvrstoj fazi Aldo–Ria kitom (CIS bio international, Gif sur Yvette, Francuska). Princip određivanja zasnovan je na kompeticiji između stalne i poznate koncentracije ¹²⁵J–aldosterona i aldosterona u standardima ili uzorcima plazme bolesnika za stalan i ograničen broj veznih mjesta antitijela koja su vezana na epruvetu. Nakon vremena inkubacije epruvete se isperu od nevezanog dijela i broji se aktivnost u gama-brojaču. Iz konstruirane standardne krivulje očitavaju se koncentracije aldosterona u uzorcima.

ANP je određen kitom Shionoria ANP (Shionogi&Co, Ltd, Osaka, Japan). Komplet za određivanje je Irma metoda ("sendvič" tehnika na čvrstoj fazi). Koriste se dva monoklonska antitijela koja se vežu na različita mjesta molekule ANP-a. Prvo antitijelo je vezano na kuglicu (čvrsta faza) a drugo je obilježeno s ¹²⁵J. ANP koji se određuje "uhvaćen je u sendviču" između prvog i drugog antitijela. Prvo se inkubiraju uzorci i prvo antitijelo kroz tri sata. Nakon toga se odsiše tekućina i kuglice se isperu. Zatim se dodaje drugo antitijelo i inkubira se preko noći na hladnom (2-8 °C). Suvišak nevezanog ¹²⁵J ispere se nakon vremena inkubacije, na kuglici ostaje samo prvotni kompleks antitijela i antigena, odnosno ANP+¹²⁵J antitijelo. Količina vezane radioaktivnosti srazmjerna je prisutnoj količini ANP-a.

Volumen urina (V_U) izražen je u mililitru, diureze su računate i izražavane kao: dnevna, satna i minutna. Iz uzorka 24-satnog urina određen je kreatinin u urinu (U_{KR}) upotrebljen sa serumskom koncentracijom kreatinina (S_{KR}) u matematičkoj formuli za izračunavanje klirensa kreatinina (KK)^{223,224} izraženog u mililitru u minuti (ml/min).

$$KK = \frac{U_{KR} \times V_U}{S_{KR}} \quad (\text{ml/min}) \quad (5)$$

Osmolalnost krvi (Posm) i urina (Uosm) određene su tehnikom smrzavanja mikroosmometrom Knauer A (Knauer, Berlin, Njemačka), vrijednosti osmolalnog klirensa (Cosm), klirensa čiste vode (C_{H2O}) i negativnog klirensa čiste vode (T_{H2O}), izražene u mililitru u minuti (ml/min), izračunate su prema slijedećim formulama:²²³

$$Cosm = \frac{Uosm \times V_U}{Posm} \quad (\text{ml/min}) \quad (6)$$

$$C_{H2O} = V_U - Cosm \quad (\text{ml/min}) \quad (7)$$

$$T_{H2O} = Cosm - V_U \quad (\text{ml/min}) \quad (8)$$

Iz serumskih koncentracija natrija (S_{Na}) i kalija (S_K) i vrijednosti klirensa kreatinina (KK) izračunate su vrijednosti filtriranog natrija (F_{Na}) i filtriranog kalija (F_K)²²⁷ i izražene u milimolu u minuti (mmol/min).

$$F_{Na} = KK \times S_{Na} \quad (\text{mmol/min}) \quad (9)$$

$$F_K = KK \times S_K \quad (\text{mmol/min}) \quad (10)$$

Iz vrijednosti minutne diureze (V_U) i koncentracije natrija u urinu (U_{Na}) i kalija u urinu (U_K) određenih ionselektivnom posrednom metodom iz 24-satnog urina automatskim analizatorom Olympus AU 600 (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Njemačka) izračunate su vrijednosti natrija izlučenog urinom ($U_{Na}V$) i kalija izlučenog urinom (U_KV), izražene u milimolu u minuti (mmol/min). Omjer natrija i kalija u urinu (Na_U/K_U)²²⁷ izračunat je radi procjene aktivnosti aldosterona u distalnom kanaliću.²²⁷

$$U_{Na}V = U_{Na} \times V_U \quad (\text{mmol/min}) \quad (11)$$

$$U_KV = U_K \times V_U \quad (\text{mmol/min}) \quad (12)$$

$$Na_U / K_U \text{ omjer} = \frac{U_{Na}V}{U_KV} \quad (13)$$

Iz omjera serumске koncentracije natrija (S_{Na}) i kreatinina (S_{KR}) i koncentracija natrija u 24-satnom urinu (U_{Na}) i kreatinina u 24-satnom urinu (U_{KR}) izračunata je frakcija ekstrakcije natrija (FE_{Na}) izražena u postotcima.²²³

$$FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times S_{kr}}{S_{Na} \times U_{kr}} \times 100 \quad (\%) \quad (14)$$

Formula

$$ALDOUČ = \left(ALDO \times \frac{U_{Na}V}{U_KV} \right)^{-1} \times 100 \quad (15)$$

gdje je ALDO plazmatska koncentracija aldosterona izražena u pikogramu na mililitar (pg/ml), $U_{Na}V$ količina natrija izlučenog urinom, U_KV količina kalija izlučenog urinom, oba izražena u milimolu na minutu (mmol/min), upotrebljena je za određivanje indeksa učinka aldosterona na distalni kanalić nefrona (ALDOUČ).²²⁷

Formula koja uključuje utjecaj sadržaja natrija u filtratu na stupanj zamjene za kalijev ion u distalnom kanaliću smatra se indeksom doprinosa aldosterona kalijurezi (ALDODO),²²⁷ a izražena je

$$ALDODO = \frac{U_K V}{U_{Na+K} V} \quad (16)$$

gdje je $U_K V$ količina kalija izlučenog urinom, a $U_{Na+K} V$ zbroj natrija i kalija izlučenog urinom, obje vrijednosti izražene u milimolu u minuti (mmol/min).²²⁷

Omjer ANP-a i aldosterona izražen je

$$ANP/ALDO = \frac{ANP}{ALDO} \quad (17)$$

gdje je ANP plazmatska koncentracija atrijskog natriuretičkog peptida, a ALDO plazmatska koncentracija aldosterona, obje vrijednosti izražene su u pikogramu na mililitar (pg/ml).

Salernova formula za izračunavanje dnevne bilance natrija^{204,210}

$$DBNa_{1D} = Na(in) - [Na(u) + Na(asc) + 10]$$

korrigirana je za unos natrija infuzijom koloidne otopine prvog dana pokusa,

$$DBNa_{1D} = [Na(in) + Na(inf)] - [Na(u) + Na(asc) + 10] \quad (18)$$

gdje je $DBNa_{1D}$ dnevna bilanca natrija prvog dana pokusa (mmol), $Na(in)$ je dnevni unos natrija hranom (mmol), $Na(inf)$ je unos natrija infuzijom (mmol), $Na(u)$ je koncentracija natrija u 24-satnom urinu (mmol/dan), $Na(asc)$ je koncentracija natrija u ascitesu jednaka koncentraciji natrija u serumu (mmol/L), a 10 je nevidljiv, hlapljiv gubitak natrija (mmol). Sadržaj natrija u pojedinoj otopini bio je: 200 ml 20% humanog albumina s malim sadržajem natrija-25 mmol, 600 ml svježe smrznute plazme-81 mmol i 900 ml otopine želektaine-130,5 mmol.

Drugog, trećeg, četvrtog, petog i šestog dana studije dnevna bilanca natrija izračunata je formulom

$$DBNa = Na(in) - [Na(u) + 10] \quad (19)$$

gdje je $DBNa$ dnevna bilanca natrija (mmol), $Na(in)$ je dnevni unos natrija hranom (mmol), $Na(u)$ je koncentracija natrija u 24-satnom urinu (mmol/dan), a 10 je nevidljiv, hlapljiv gubitak natrija (mmol).

Zbrojem dnevnih bilanci natrija svih šest dana pokusa izračunata je ukupna bilanca natrija formulom

$$UBNa = \sum DBNa_{1-6 \text{ DAN}} \quad (20)$$

gdje je $UBNa$ ukupna bilanca natrija tijekom pokusa (mmol), a $\sum DBNa_{1-6 \text{ DAN}}$ je zbroj dnevnih bilanci natrija tijekom šest dana pokusa izražena u milimolu (mmol).

Postparacentezni cirkulatorni disfunkcijski sindrom definiran je razvitkom efektivne hipovolemije, odnosno porastom bazalne vrijednosti RAP-a za više od 50%, na razinu veću od 4 η g/ml/h šestog dana kliničkog pokusa³² i statistički značajnim smanjenjem srednjeg arterijskog tlaka (MAP) šestog dana pokusa u odnosu na bazalnu vrijednost.²¹⁷ Razvitak bubrežne insuficijencije definiran je porastom kreatinina i/ili ureje za više od 50% na razinu veću od 132,6 μ mol/l i 4,98 mmol/l, hiponatrijemija padom serumske razine natrija za više od 5 mmol na razinu manju od 130 mmol/L, hiperkalijemija porastom serumske razine kalija za više od 1,5 mmol iznad razine od 5,5 mmol/L drugog, trećeg ili šestog dana pokusa.³²

Sve analize laboratorijske obrade učinjene su u Hematološkom, Nefrološkom i Citološkom laboratoriju Klinike za unutarnje bolesti, Endokrinološkom laboratoriju Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Zavodu za mikrobiologiju, parazitologiju i hospitalne infekcije, i Biokemijskom laboratoriju Kliničkog zavoda za kemiju Kliničke bolnice Medicinskog i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu "Sestre milosrdnice" u toku kliničkog pokusa. Vrijednosti laboratorijskih pokazatelja podijeljene su prema granicama normalnih vrijednosti Biokemijskog, Citološkog, Endokrinološkog, Hematološkog, Mikrobiološkog i Nefrološkog laboratorija u tri skupine: ispod praga normalnih vrijednosti, u granicama normalnih vrijednosti i iznad praga normalnih vrijednosti.

Po završetku šestodnevnog kliničkog terapijskog pokusa "Racionalno liječenje ascitesa u cirozi jetre" bolesnici su nastavili bolničko liječenje na jednom od odjela Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice." Jedan od istraživača pratio je pojedinog bolesnika uz Protokol praćenja 30-dnevnog ishoda bolesti koji je uključivao podatke o ishodu bolesti, nastavku i vrsti liječenja ascitesa, datumu smrti ili datumu otpusta iz bolnice i uzroku smrti. Druga faza studije započela je trideset i prvog dana liječenja za svakog pojedinog bolesnika, a završila je smrću bolesnika ili prekidom praćenja za sve bolesnike, kalendarski u svibnju 2000. godine, najduže 22 mjeseca, najkraće 12 mjeseci. Jedan od istraživača pratio je pojedinog bolesnika Protokolom za praćenje ishoda bolesti koji je uključivao podatke o ishodu bolesti, vrsti liječenja ascitesa, broju i vremenskom periodu novih hospitalizacija, razlozima za novu hospitalizaciju, otpustu iz bolnice ili datumu smrti i uzroku smrti.

Za statističku analizu pokazatelja s prognostičkom vrijednosti dugoročnog ishoda bolesti (22 mjeseca) testirani su bazalni pokazatelji, a za analizu kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) testirani su bazalni i kontrolni pokazatelji svrstani u slijedeće skupine:

- 1) Epidemiološki pokazatelji (7): spol, dob, trajanje sadašnje hospitalizacije, ukupno trajanje bolesti, broj hospitalizacija do uključenja u studiju, krvna grupa i rezus faktor;
- 2) Klinički pokazatelji (7): suvišak tjelesne težine, srednji arterijski tlak, puls, pridružen pleuralni izljev, stupanj perifernih edema, stupanj portalne encefalopatije i endoskopski znakovi portalne hipertenzije;
- 3) Laboratorijski testovi jetrene funkcije (14): hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, protrombinsko vrijeme, fibrinogen, AST, ALT, LDH, γ -GT, bilirubin, bilirubin/ γ -GT omjer, alkalna fosfataza, albumin i amonijak;

- 4) Laboratorijski testovi bubrežne funkcije (10): ureja, kreatinin, kalij i natrij u serumu, volumen urina, klirens kreatinina, osmolalni klirens, klirens čiste vode, natriureza i kalijureza;
- 5) Laboratorijski pokazatelji neurohumoralnog statusa (4): koloidno osmotski tlak plazme, bazalna mjerenja RAP-a, plazmatskih koncentracije aldosterona i ANP-a;
- 6) Laboratorijski pokazatelji neurohumoralnog odgovora na primijenjeno liječenje (10): kontrolna mjerenja RAP-a, plazmatskih koncentracije aldosterona i ANP-a, ANP/ALDO omjer, količina filtriranog natrija, količina filtriranog kalija, natrij izlučen urinom, kalij izlučen urinom, frakcija ekstrakcije natrija, omjer natrija i kalija izlučenog urinom, učinak aldosterona na distalni kanalić i doprinos aldosterona kalijurezi.

6.3. Statistička obrada

Podaci su obrađeni deskriptivnim statističkim metodama. Rezultati su sumarno prikazani aritmetičkim sredinama i pripadajućim standardnim devijacijama ili standardnim pogreškama kao mjerama varijabilnosti, te medijanom i pripadajućim rasponima.

Razlike između skupina testirane su analizom varijance (ANOVA). Homogenost varijanci testirana je Leveneovim testom. Za varijable gdje je testom dokazano da varijance nisu homogene razlike među skupinama testirane su Kruskal-Wallisovim testom. Kvalitativne varijable prikazane su tablicom frekvencije i testirane hi-kvadrat testom. Grešku tipa I (α) od 5% smatrali smo statistički značajnom za sve analize. Ponavljana mjerenja testirana su ANOVA analizom varijance za ponavljana mjerenja, a post hoc usporedbe provedene su višestrukim usporednim Tukeyevim testom.

Za procjenu relativnog rizika smrti 95% intervala pouzdanosti koristili smo Coxovu semiparametrijsku regresiju paralelnog hazarda univarijatnim, multivarijatnim i modelom stupanjske regresije (stepwise),²²⁸ dugoročnog (22 mjeseca) i kratkoročnog (30 dana) ishoda bolesti. Za procjenu funkcije doživljenja koristili smo Kaplan-Meier metodu. Razlike između funkcija doživljenja testirali smo log-rank testom.

Za procjenu stupnja povezanosti dviju promatranih značajki izračunat je koeficijent korelacije. Rezultati su prikazani linearno-linearnim, linearno-logaritamskim i logaritamsko-logaritamskim korelacijama. Pearsonovim testom testirana je značajnost koeficijenta korelacije uz graničnu razinu statističke značajnosti od 5%.²²⁹

Analize su provedene statističkim paketima SAS System for Windows Release 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, Sjedinjene Američke Države) i Statistica 6,0 Neural Networks 6 for Windows Release (StatSoft Inc, Redmond, WA, Sjedinjene Američke Države), te radnim paketom MS Office XP Pro 2002 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Sjedinjene Američke Države).

7. REZULTATI

7.1. Epidemiološki i klinički pokazatelji na početku studije

U studiju su uključena 52 bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom alkoholne etiologije. Bolesnici su randomizacijom podijeljeni u pet skupina: mirovanje-paracenteza-albumin (n=11), mirovanje-paracenteza-svježe smrznuta plazma (n=10), mirovanje-paracenteza-želatina (n=10), kretanje-paracenteza (n=11) i kretanje-furosemid (n=10). Kod po jednog bolesnika iz skupina mirovanje-paracenteza-albumin i kretanje-paracenteza biokemijska i citološka analiza utvrdile su spontani bakterijski peritonitis zbog kojeg su bolesnici isključeni iz studije.

Studijom je obuhvaćeno 50 bolesnika, randomizacijom podijeljenih u 5 skupina po 10 bolesnika. Prosječna dob bolesnika bila je $54,3 \pm 8,5$ godina, raspon 37 do 73 godine, medijan 53 godine. Do uključivanja u studiju srednja vrijednost trajanja bolesti bila je $4,0 \pm 3,8$ godina, raspon 1 do 20 godina, medijan 2,8 godina. Sedamnaest bolesnika (34%) imalo je pridružen hepatitis B i/ili C. U studiju je uključeno 13 žena (26%) i 37 muškaraca (74%), što je bio tipičan omjer za bolesnike sa cirozom jetre, 3:1 u korist muškaraca.¹ Šest bolesnika (12%) imalo je ascitesu pridružen desnostrani pleuralni izljev potvrđen rendgenološkom snimkom pluća. Svih 50 bolesnika imalo je pridružene periferne edeme prvog (8 bolesnika, 16%), drugog (15 bolesnika, 30%) i trećeg (27 bolesnika, 52%) kliničkog stupnja.¹⁹³ Skupina mirovanje-paracenteza-želeatina imala je statistički značajno veću učestalost perifernih edema trećeg kliničkog stupnja ($p=0,017$). Devet bolesnika (18%) nije imalo portalnu encefalopatiju,^{48,49} dvadeset i osam bolesnika (56%) imalo je portalnu encefalopatiju I stupnja, a trinaest bolesnika (26%) II stupnja. Nakon randomizacije nije bilo statistički značajne razlike između skupina u zastupljenosti pojedinih stupnjeva portalne encefalopatije, Tablica 7.1-1.

Svi su bolesnici imali endoskopske znakove portalne hipertenzije: petero bolesnika (10%) varikozitete jednjaka I stupnja, osamnaest bolesnika (36%) II stupnja, dvadeset i pet (50%) III stupnja, a dvoje bolesnika (4%) je uz varikozitete jednjaka III stupnja imalo i portalnu gastropatiju s varikozitetima gornjeg dijela želuca. Nakon randomizacije nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u zastupljenosti pojedinih stupnjeva varikoziteta jednjaka. U studiju je uključeno 27 bolesnika (54%) krvne grupe A, 17 bolesnika (34%) krvne grupe 0, 3 bolesnika (6%) krvne grupe B i 3 bolesnika (6%) krvna grupe AB; 80% bolesnika imalo je pozitivan rezus faktor, 20% negativan. Zastupljenost krvnih grupa i rezus faktora bolesnika nije se razlikovala od opće populacije. Nakon randomizacije nije bilo statistički značajne razlike unutar skupina u zastupljenosti krvnih grupa i rezus faktora.

Svi su bolesnici bili u Child-Pugh⁴¹ C stadiju bolesti, s prosječnim brojem bodova $11,3 \pm 1,7$, u rasponu od 10 do 14 bodova, medijan 12 bodova. Tjelesna težina bolesnika uključenih u studiju bila je $82,5 \pm 13,1$ kilograma, suvišak tjelesne težine je bio $18,6 \pm 10,8$ kilograma, u odnosu na izračunatu idealnu tjelesnu težinu,²²⁶ srednji arterijski tlak²²⁵ bio je $100,4 \pm 12,4$ mmHg i puls $96,7 \pm 12,9$ udara u minuti. Nakon randomizacije nije bilo statistički značajne razlike između skupina u kliničkim pokazateljima, Tablica 7.1-1.

Tablica 7.1–1. Bazalni epidemiološki i klinički pokazatelji za sve bolesnike i pet skupina bolesnika nakon randomizacije.

Skupina	Mirovanje- paracenteza-albumin (n=10)	Mirovanje- paracenteza-plazma (n=10)	Mirovanje-paracenteza- želatina (n=10)	Kretanje-paracenteza (n=10)	Kretanje-furosemid (n=10)	Svi bolesnici (n=50)	Test i značajnost	
Broj bolesnika	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=10)	(n=50)		
Alkoholna etiologija bolesti	10	10	10	10	10	50		
	SV ± SD [▲]	SV ± SD	SV ± SD	SV ± SD	SV ± SD	SV ± SD		
	Min / Med / Max	Min / Med / Max	Min / Med / Max	Min / Med / Max	Min / Med / Max	Min / Med / Max		
Dob	54,80 ± 10,44	55,50 ± 7,41	52,60 ± 9,48	55,40 ± 8,43	53,20 ± 7,64	54,30 ± 8,47	Anova	p=0,921
godine	40 51 72	46 54 66	37 52 73	37 57 67	42 53 65			
Trajanje bolesti	4,30 ± 3,46	6,30 ± 5,96	2,60 ± 2,01	4,20 ± 3,67	2,60 ± 2,01	4,00 ± 3,82	Kruskal - Wallis	p=0,416
godine	1 3 12	1 4 20	1 2 6	1 3 11	1 2 7			
Pridružen hepatitis B i/ili C	4	3	4	3	3	17	$\chi^2=2,70$	p=0,609
Spol m / ž	8 / 2	6 / 4	7 / 3	7 / 3	9 / 1	37 / 13		
Pleuralni izljev da / ne	1 / 9	1 / 9	1 / 9	1 / 9	2 / 8	6 / 44	$\chi^2=1,27$	p=0,758
Edemi (+1 / +2 / +3) *	5 / 1 / 4	0 / 5 / 5	0 / 1 / 9	2 / 4 / 4	1 / 4 / 5	8 / 15 / 27	$\chi^2=18,60$	p=0,017
Encefalopatija (0 / I / II) **	2 / 4 / 4	5 / 3 / 2	0 / 9 / 1	1 / 7 / 2	1 / 5 / 4	9 / 28 / 13	$\chi^2=15,13$	p=0,057
Child-Pugh klasifikacija***	C	C	C	C	C	C		
Broj bodova	11,10 ± 2,06	11,30 ± 1,75	11,50 ± 1,47	11,20 ± 1,63	11,60 ± 1,64	11,34 ± 1,73	Anova	p=0,360
	10 12 14	10 12,2 13	10 12,5 13	10 11,7 14	10 11,8 13	10 12 14		
Tjelesna težina	89,90 ± 13,10	82,50 ± 10,76	84,70 ± 16,43	76,70 ± 8,57	78,60 ± 13,51	82,50 ± 13,10	Anova	p=0,173
kilogrami	71 87 112	65 86 101	64 81 125	64 74 92	66 76 114			
Suvišak tjelesne težine ****	23,00 ± 10,45	18,40 ± 8,06	22,20 ± 14,38	14,40 ± 7,84	14,70 ± 11,10	18,58 ± 10,83	Anova	p=0,233
kilogrami	11,75 19,75 43,25	4,50 19,75 28,50	10,25 16,50 57	2,50 14,50 27,20	2,50 13,87 43			
Srednji arterijski tlak *****	99,16 ± 18,41	105,33 ± 6,97	105,16 ± 12,13	97,99 ± 10,11	94,16 ± 10,16	100,36 ± 12,45	Kruskal - Wallis	p=0,106
mm Hg	70 99,90 123,30	96,66 105 116,66	83,30 108,30 123,30	83,30 98,30 120	81,66 93,30 110			
Puls	86 ± 15,22	78,90 ± 7,50	88,20 ± 12,59	87,60 ± 13,39	93 ± 16,28	86,74 ± 12,96	Anova	p=0,934
udara u minuti	61 82 108	66 77 94	72 89 110	66 86 112	64 89 120			

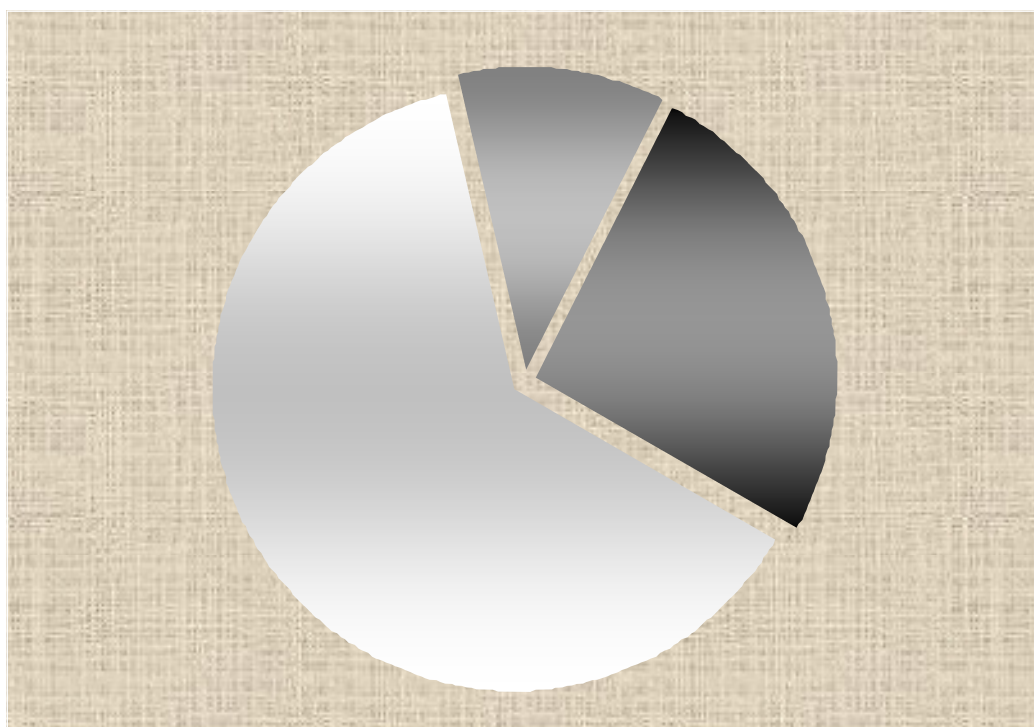
[▲] SV ± SD - srednja vrijednost ± standardna devijacija; Min / Med / Max - minimum, medijan, maksimum.

* Edemi (+1 / +2 / +3).¹⁹³ **Portalna encefalopatija (0 / I / II).^{48,49} ***Child-Pugh klasifikacija.⁴¹ ****Suvišak tjelesne težine.²²⁶ *****Srednji arterijski tlak.²²⁵

Polje osjenčano žutom bojom označava statistički značajnu razliku među skupinama u zadanom mjerenju.

7.2. Analiza prognostičke valjanosti bazalnih pokazatelja dugoročnog ishoda bolesti

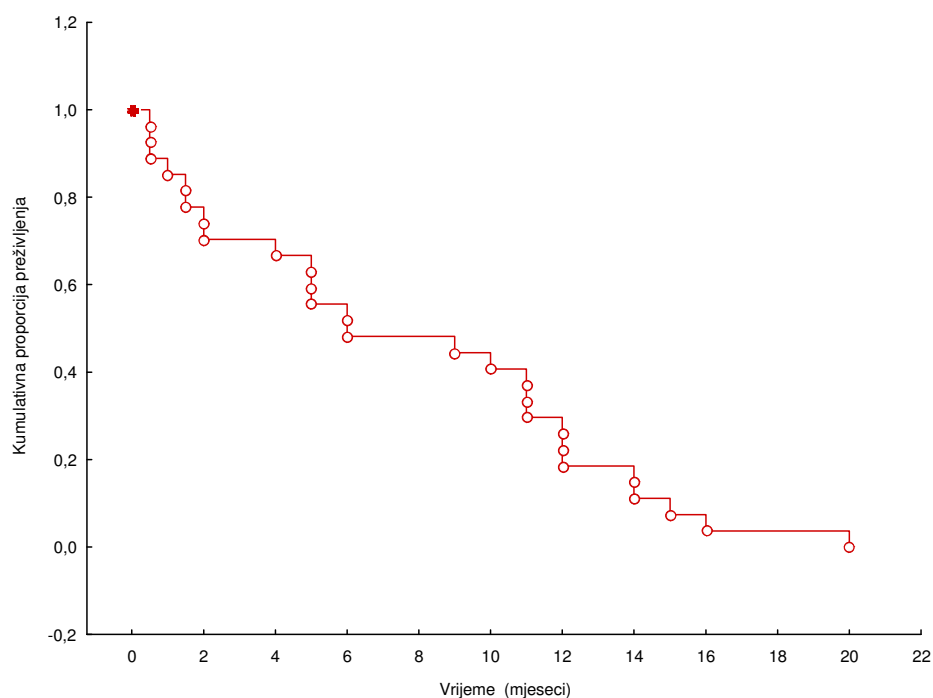
Nakon 22 mjeseca praćenja bolesnika uključenih u studiju umrlo ih je 27 (54%): 17 (63%) zbog hepatorenalnog sindroma, 7 (26%) zbog gastrointestinalnog krvarenja i 3 (11%) zbog hepatalne kome, Slika 7.2-1.



Slika 7.2–1. Analiza učestalosti uzroka smrti 27 bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti.

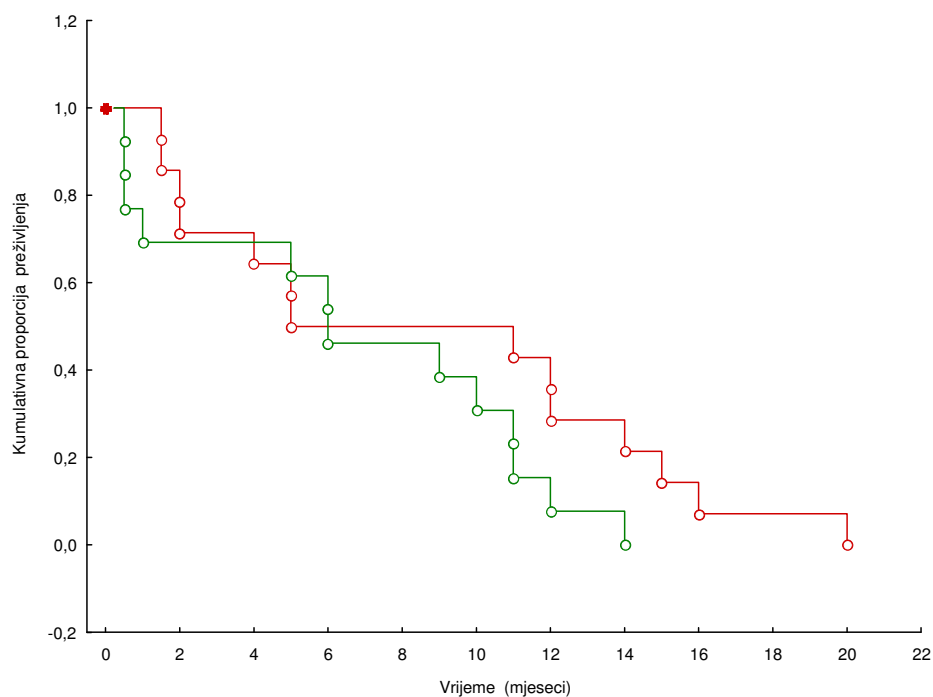
Uzroci smrti su označeni bojama: svijetlo sivo polje-hepatorenalni sindrom (63%), tamno sivo polje-gastrointestinalno krvarenje (26%), sivo polje-hepatalna koma (11%).

Procjena funkcije doživljenja za sve bolesnike ($n=50$), procijenjena Kaplan-Meierovom metodom prikazana je na Slici 7.2-2. Istom metodom su obrađene i prikazane skupine mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina ($n=30$) u usporedbi sa skupinama kretanje-paracenteza i kretanje-furosemid ($n=20$), Slika 7.2-3. Nije bilo statistički značajne razlike između funkcije doživljenja za navedene skupine testirane log-rank testom ($p=0,137$) nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti.



Slika 7.2-2. Kaplan-Meier krivulja kumulativne proporcije preživljenja nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti.

Crvena linija predstavlja krivulju preživljenja za 50 bolesnika uključenih u studiju, bez obzira na uzrok smrti, crveni križ na vrhu pravca predstavlja preživjele bolesnike. Crveni kružić predstavlja vrijeme pojedine smrti.



Slika 7.2-3. Kaplan-Meier krivulja kumulativne proporcije preživljenja nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti.

Crvena linija predstavlja krivulju preživljenja 30 bolesnika iz skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina, crveni kružić predstavlja vrijeme pojedine smrti. Zelena linija predstavlja krivulju preživljenja 20 bolesnika iz skupina kretanje-paracenteza/furosemid, zeleni kružić predstavlja vrijeme pojedine smrti. Log-rank test nije pokazao statistički značajnu razliku među skupinama ($p=0,137$).

Analizom prognostičke valjanosti bazalnih pokazatelja dugoročnog ishoda bolesti (22 mjeseca) univarijatnim modelom Coxove regresije obuhvaćena su 42 pokazatelja: 7 epidemioloških (Tablica 7.2-1.), 7 kliničkih (Tablica 7.2-2.), 14 laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije (Tablica 7.2-3.), 10 laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije (Tablica 7.2-4.) i 4 pokazatelja neurohumoralnog statusa (Tablica 7.2-5). Prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imali su: krvna grupa AB ($p=0,015$), aspartat transaminaza ($p=0,025$), alanin transaminaza ($p=0,031$), γ -glutamil transpeptidaza ($p=0,038$) i bilirubin ($p=0,023$). Za razliku od rezultata studije Poynarda i suradnika⁶⁵ bilirubin/ γ -GT omjer nije pokazao statističke značajnosti ($p=0,778$) u prognozi dugoročnog ishoda bolesti.

Tablica 7.2–1. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih epidemioloških pokazatelja za sve bolesnike nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Spol (m/ž)	0,079954	0,42560	0,851	1,083	0,470	2,495
Dob (godine)	-0,012774	0,02756	0,643	0,987	0,935	1,042
Dužina sadašnje hospitalizacije (dani)	0,035645	0,04544	0,433	1,036	0,948	1,133
Ukupno trajanje bolesti (godine)	-0,028396	0,05206	0,585	0,972	0,878	1,076
Broj dosadašnjih hospitalizacija	-0,041589	0,09455	0,660	0,959	0,797	1,155
Krvna grupa	B	1,005382	0,07552	0,350	2,733	0,332
	0	0,023880	0,41526	0,954	1,024	0,454
	AB	2,252886	0,93349	0,016	9,515	1,527
Rh faktor	0,773397	0,50814	0,128	2,167	0,800	5,867

Tablica 7.2–2. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih kliničkih pokazatelja za sve bolesnike nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Suvišak tjelesne težine (kg) *	-0,018082	0,02383	0,448	0,982	0,937	1,029
Srednji arterijski tlak (mmHg) **	0,017138	0,01590	0,281	0,983	0,953	1,014
Puls (udara/min)	-0,005151	0,01436	0,720	0,995	0,967	1,023
Pleuralni izljev	-0,301119	1,02879	0,770	0,740	0,099	5,558
Periferni edemi ***	0,568166	0,29588	0,055	1,765	0,988	3,152
Portalna encefalopatija ****	I stupanj	0,794758	0,50122	0,113	2,214	0,829
	II stupanj	0,294085	0,55862	0,599	1,342	0,449
Endoskopija	-0,070042	0,21462	0,744	0,932	0,612	1,420

*Suvišak tjelesne težine.²²⁶ **Srednji arterijski tlak.²²⁵

Periferni edemi (+1 / +2 / +3).¹⁹³ *Portalna encefalopatija (0 / I / II).^{48,49}

Tablica 7.2–3. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije za sve bolesnike nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Hemoglobin (g/L)	0,005441	0,01195	0,649	1,005	0,982	1,029
Hematokrit	3,407159	3,91271	0,384	30,179	0,014	64597,650
Trombociti ($10^9/L$)	0,000292	0,00263	0,912	1,000	0,995	1,005
Protrombinsko vrijeme (%)	-0,020350	0,01517	0,180	0,980	0,951	1,009
Fibrinogen (g/L)	-0,258859	0,30705	0,399	0,772	0,423	1,409
Aspartat transaminaza (J/L 30 °C)	0,008757	0,00393	0,026	1,009	1,001	1,017
Alanin transaminaza (J/L 30 °C)	0,008272	0,00383	0,031	1,008	1,001	1,016
Laktat dehidrogenaza (J/L 30 °C)	0,003801	0,00244	0,120	1,004	0,999	1,009
γ -glutamil transpeptidaza (γ -GT) (J/L 30 °C)	0,002983	0,00144	0,039	1,003	1,000	1,006
Bilirubin (μ mol/L)	0,008206	0,00361	0,023	1,008	1,001	1,015
Bilirubin / γ -GT omjer	0,042066	0,14983	0,779	1,043	0,778	1,399
Alkalna fosfataza (J/L 30 °C)	0,007729	0,00442	0,080	1,008	0,999	1,017
Albumin (g/L)	0,052187	0,06022	0,386	1,054	0,936	1,186
Amonijak (μ mol/L)	0,010050	0,00815	0,218	1,000	0,994	1,026

Tablica 7.2–4. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije za sve bolesnike nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Ureja (mmol/L)	-0,038789	0,09224	0,674	0,962	0,803	1,153
Kreatinin (μ mol/L)	0,000458	0,00537	0,932	1,000	0,990	1,011
Kalij u serumu (mmol/L)	-0,302759	0,25402	0,233	0,739	0,449	1,215
Natrij u serumu (mmol/L)	0,024520	0,05750	0,670	1,025	0,916	1,147
Volumen urina (ml/min)	-0,447976	0,61453	0,466	0,639	0,192	2,131
Klirens kreatinina (ml/min) *	0,000033	0,00871	0,997	1,000	0,983	1,017
Osmolalni klirens (ml/min) **	0,063944	0,28616	0,823	1,066	0,608	1,868
Klirens čiste vode (ml/min) ***	-0,379565	0,41968	0,366	0,684	0,301	1,557
Izlučivanje natrija urinom (mmol/min)	-2,283201	3,26678	0,485	0,102	0,000	61,533
Izlučivanje kalija urinom (mmol/min)	-4,413711	14,88835	0,767	0,012	0,000	5,703

*Klirens kreatinina.^{223,224} **Osmolalni klirens.²²³ ***Klirens čiste vode.²²³

Tablica 7.2–5. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih neurohumoralnih pokazatelja za sve bolesnike nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Koloidno osmotski tlak plazme (mmHg) *	0,071364	0,11329	0,529	1,074	0,860	1,341
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	0,030248	0,01868	0,106	1,031	0,994	1,069
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	0,000102	0,00015	0,498	1,000	1,000	1,000
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	0,003256	0,00319	0,308	1,003	0,997	1,010

* Koloidno osmotski tlak plazme.²²⁵

7.3. Analiza prognostičke valjanosti bazalnih i kontrolnih pokazatelja kratkoročnog ishoda bolesti

Tijekom prvih 30 dana po uključenju u studiju umrla su 4 bolesnika: tri iz skupine kretanje-paracenteza i jedan iz skupine kretanje-furosemid. Prvi bolesnik umro je 12 dana nakon uključenja u studiju u hemoragijskom šoku zbog krvarenja iz varikoziteta jednjaka, preostala tri bolesnika umrla su zbog hepatorenalnog sindroma 17, 21 i 29 dana nakon uključenja u studiju.

Tablica 7.3–1. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih epidemioloških pokazatelja za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla		Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
						Donja	Gornja
Spol (m/ž)		-15,505986	1930,00000	0,994	0,000	0,000	-
Dob (godine)		-0,003718	0,06141	0,952	0,996	0,883	1,124
Dužina sadašnje hospitalizacije (dani)		0,101614	0,06603	0,124	1,107	0,973	1,260
Ukupno trajanje bolesti (godine)		-0,037739	0,14938	0,801	0,963	0,719	1,291
Broj dosadašnjih hospitalizacija		0,159005	0,13795	0,249	1,172	0,895	1,536
Krvna grupa	B	3,354544	1,23912	0,007	28,633	2,524	324,786
	0	0,450399	1,41425	0,750	1,569	0,098	25,085
	AB	-12,923260	1909,00000	0,995	0,000	0,000	-
Rh faktor		-15,371122	2142,00000	0,994	0,000	0,000	-

Tablica 7.3–2. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih kliničkih pokazatelja za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla		Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
						Donja	Gornja
Suvišak tjelesne težine (kg) *		-0,082900	0,07021	0,238	0,920	0,802	1,056
Srednji arterijski tlak (mmHg) **		-0,039086	0,03953	0,323	0,962	0,890	1,039
Puls (udara/min)		0,001570	0,03390	0,963	1,002	0,937	1,070
Pleuralni izljev		0,915175	1,15516	0,428	2,497	0,260	24,028
Periferni edemi ***		-0,671929	0,62274	0,281	0,511	0,151	1,731
Portalna encefalopatija ****	I stupanj	14,024936	1932,00000	0,994	1232969	0,000	-
	II stupanj	15,906464	1932,00000	0,993	8092626	0,000	-
Endoskopija		0,312918	0,54944	0,569	1,367	0,466	4,014

*Suvišak tjelesne težine.²²⁶ **Srednji arterijski tlak.²²⁵

Periferni edemi (+1 / +2 / +3).¹⁹³ *Portalna encefalopatija (0 / I / II).^{48,49}

Analizom prognostičke valjanosti bazalnih pokazatelja kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) univarijantnim modelom Coxove regresije obuhvaćeno je 38 pokazatelja: 7 epidemioloških (Tablica 7.3-1.), 7 kliničkih (Tablica 7.3-2.), 14 laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije (Tablica 7.3-3.) i 10 pokazatelja bubrežne funkcije (Tablica 7.3-4.). Prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imali su: krvna grupa B ($p=0,006$), alanin transaminaza ($p=0,006$), alkalna fosfataza ($p=0,001$), albumin ($p=0,038$) i natrij u serumu ($p=0,025$).

Tablica 7.3–3. Rezultati univarijantne Coxove regresije bazalnih laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Hemoglobin (g/L)	0,019662	0,03400	0,563	1,020	0,954	1,090
Hematokrit	1,816779	10,40176	0,861	6,152	0,000	4,395
Trombociti ($10^9/L$)	-0,000627	0,00812	0,939	0,999	0,984	1,015
Protrombinsko vrijeme (%)	0,032012	0,02810	0,255	1,033	0,977	1,091
Fibrinogen (g/L)	0,335966	0,57703	0,560	1,399	0,457	4,336
Aspartat transaminaza (J/L 30 °C)	0,007782	0,00827	0,347	1,008	0,992	1,024
Alanin transaminaza (J/L 30 °C)	0,008681	0,00462	0,006	1,009	1,000	1,018
Laktat dehidrogenaza (J/L 30 °C)	-0,002654	0,00625	0,671	0,997	0,985	1,010
γ -glutamil transpeptidaza (γ -GT) (J/L 30 °C)	0,003791	0,00260	0,145	1,004	0,999	1,009
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	0,006454	0,00826	0,434	1,006	0,990	1,023
Bilirubin / γ -GT omjer	-0,237624	0,49694	0,633	0,788	0,298	2,088
Alkalna fosfataza (J/L 30 °C)	0,019130	0,00599	0,001	1,019	1,007	1,031
Albumin (g/L)	0,286010	0,13827	0,039	1,331	1,015	1,745
Amonijak ($\mu\text{mol/L}$)	-0,019418	0,02652	0,464	0,981	0,931	1,033

Tablica 7.3–4. Rezultati univarijantne Coxove regresije bazalnih laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Ureja (mmol/L)	-0,233662	0,28463	0,412	0,792	0,453	1,383
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	-0,012780	0,02036	0,530	0,987	0,949	1,027
Kalij u serumu (mmol/L)	1,557974	0,91492	0,089	4,749	0,790	28,536
Natrij u serumu (mmol/L)	-0,878764	0,39364	0,026	0,415	0,192	0,898
Volumen urina (ml/min)	-2,738677	3,18132	0,389	0,065	0,000	33,003
Klirens kreatinina (ml/min) *	-0,024421	0,01941	0,208	0,976	0,939	1,014
Osmolalni klirens (ml/min) **	-1,149903	1,34164	0,391	0,317	0,023	4,391
Klirens čiste vode (ml/min) ***	0,631620	1,15812	0,586	1,881	0,194	18,201
Izlučivanje natrija urinom (mmol/min)	-8,652316	19,31640	0,654	0,000	0,000	4,836
Izlučivanje kalija urinom (mmol/min)	60,900456	31,79998	0,056	2,812	0,240	3,288

*Klirens kreatinina.^{223,224} **Osmolalni klirens.²²³ ***Klirens čiste vode.²²³

Analizom prognostičke valjanosti kontrolnih laboratorijskih pokazatelja jetrene i bubrežne funkcije kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) univarijatnim modelom Coxove regresije obuhvaćena su 23 pokazatelja: 13 laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije trećeg (Tablica 7.3-5.) i šestog (Tablica 7.3-6.) dana studije i 10 laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije trećeg (tablica 7.3-7.) i šestog (Tablica 7.3-8.) dana studije.

Tablica 7.3–5. Rezultati univarijatne Coxove regresije laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije trećeg dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Hemoglobin (g/L)	0,002683	0,03385	0,937	1,003	0,938	1,071
Hematokrit	-0,763186	10,92397	0,944	0,466	0,000	9,269
Trombociti ($10^9/L$)	-0,003259	0,00979	0,739	0,997	0,978	1,016
Protrombinsko vrijeme (%)	-0,014498	0,03740	0,698	0,986	0,916	1,061
Fibrinogen (g/L)	0,426566	0,48896	0,383	1,532	0,588	3,994
Aspartat transaminaza (J/L 30 °C)	0,008497	0,00686	0,215	1,009	0,995	1,022
Alanin transaminaza (J/L 30 °C)	0,005697	0,00284	0,045	1,006	1,000	1,011
Laktat dehidrogenaza (J/L 30 °C)	0,012001	0,00657	0,068	1,012	0,999	1,025
γ -glutamil transpeptidaza (γ -GT) (J/L 30 °C)	0,003791	0,00260	0,145	1,004	0,999	1,009
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	0,009803	0,00872	0,261	1,010	0,993	1,027
Bilirubin / γ -GT omjer	-0,103165	0,47053	0,827	0,902	0,357	2,268
Albumin (g/L)	0,043325	0,12360	0,726	1,044	0,820	1,331
Amonijak ($\mu\text{mol/L}$)	0,026836	0,01018	0,008	1,027	1,007	1,048

Tablica 7.3–6. Rezultati univarijatne Coxove regresije laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije šestog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Hemoglobin (g/L)	0,024597	0,03487	0,481	1,025	0,957	1,097
Hematokrit	3,526752	11,31395	0,755	34,013	0,000	1,452
Trombociti ($10^9/L$)	-0,004732	0,01135	0,677	0,995	0,973	1,018
Protrombinsko vrijeme (%)	0,012038	0,03244	0,711	1,012	0,950	1,079
Fibrinogen (g/L)	0,697492	0,52852	0,187	2,009	0,713	5,660
Aspartat transaminaza (J/L 30 °C)	0,012908	0,00712	0,070	1,013	0,999	1,027
Alanin transaminaza (J/L 30 °C)	0,004346	0,00196	0,027	1,004	1,001	1,008
Laktat dehidrogenaza (J/L 30 °C)	0,011562	0,00617	0,061	1,012	0,999	1,024
γ -glutamil transpeptidaza (γ -GT) (J/L 30 °C)	0,003791	0,00260	0,145	1,004	0,999	1,009
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	0,013627	0,00908	0,133	1,014	0,996	1,032
Bilirubin / γ -GT omjer	-0,106041	0,43771	0,809	0,899	0,381	2,121
Albumin (g/L)	0,004708	0,13520	0,972	1,005	0,771	1,310
Amonijak ($\mu\text{mol/L}$)	0,022121	0,00992	0,026	1,022	1,003	1,042

Prognostičku valjanost povećanog rizika smrti trećeg dana studije imali su: alanin transaminaza ($p=0,044$), amonijak ($p=0,008$), ureja ($p=0,001$), kreatinin ($p=0,021$), kalij u serumu ($p=0,005$), natrij u serumu ($p=0,002$) i klirens kreatinina ($p=0,019$).

Prognostičku valjanost povećanog rizika smrti šestog dana studije su imali: alanin transaminaza ($p=0,026$), amonijak ($p=0,025$), ureja ($p=0,001$), kreatinin ($p=0,011$), kalij u serumu ($p=0,009$), natrij u serumu ($p=0,004$) i volumen urina ($p=0,022$).

Tablica 7.3–7. Rezultati univarijatne Coxove regresije laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije trećeg dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Ureja (mmol/L)	0,182609	0,05753	0,002	1,200	1,072	1,344
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	0,033518	0,01455	0,021	1,034	1,005	1,064
Kalij u serumu (mmol/L)	1,521244	0,54239	0,005	4,578	1,581	13,254
Natrij u serumu (mmol/L)	-0,498751	0,16314	0,002	0,607	0,441	0,836
Volumen urina (ml/min)	-2,679918	1,68694	0,112	0,069	0,003	1,871
Klirens kreatinina (ml/min) *	-0,062706	0,02690	0,020	0,939	0,891	0,990
Osmolalni klirens (ml/min) **	-0,914694	0,97461	0,348	0,401	0,059	2,706
Klirens čiste vode (ml/min) ***	-0,220275	1,03145	0,831	0,802	0,106	6,058
Izlučivanje natrija urinom (mmol/min)	-18,924847	13,45786	0,160	0,000	0,000	1723,437
Izlučivanje kalija urinom (mmol/min)	-21,190442	42,76819	0,620	0,000	0,000	1,592

*Klirens kreatinina.^{223,224} **Osmolalni klirens.²²³ ***Klirens čiste vode.²²³

Tablica 7.3–8. Rezultati univarijatne Coxove regresije laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije šestog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametara	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Ureja (mmol/L)	0,142541	0,04483	0,002	1,153	1,056	1,259
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	0,029121	0,01149	0,011	1,030	1,007	1,053
Kalij u serumu (mmol/L)	1,763620	0,67516	0,009	5,834	1,553	21,909
Natrij u serumu (mmol/L)	-0,326045	0,11430	0,004	0,722	0,577	0,903
Volumen urina (ml/min)	-4,264350	1,86695	0,022	0,014	0,000	0,546
Klirens kreatinina (ml/min) *	-0,088317	0,04781	0,065	0,915	0,834	1,005
Osmolalni klirens (ml/min) **	-1,824794	1,23541	0,140	0,161	0,014	1,816
Klirens čiste vode (ml/min) ***	0,047924	0,94495	0,960	1,049	0,165	6,686
Izlučivanje natrija urinom (mmol/min)	-1,416434	0,74794	0,058	0,243	0,056	1,051
Izlučivanje kalija urinom (mmol/min)	-0,030732	0,40005	0,939	0,970	0,443	2,124

*Klirens kreatinina.^{223,224} **Osmolalni klirens.²²³ ***Klirens čiste vode.²²³

7.4. Utjecaj sekundarnog hiperaldosteronizma i atrijskog natriuretičkog peptida na ishod bolesti u cirozi jetre s ascitesom

Analizom prognostičke valjanosti bazalnih neurohumoralnih pokazatelja kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) univarijatnim modelom Coxove regresije obuhvaćena su 4 pokazatelja (Tablica 7.4-1.) i 7 pokazatelja bazalnog neurohumoralnog statusa (Tablica 7.4-2.). Prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imali su: koloidno osmotski tlak plazme ($p=0,032$), RAP ($p=0,018$) i plazmatska koncentracija aldosterona ($p=0,028$).

Tablica 7.4-1. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih neurohumoralnih pokazatelja za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Koloidno osmotski tlak plazme (mmHg) *	0,594816	0,28032	0,034	1,813	1,046	3,140
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	0,084338	0,03564	0,018	1,088	1,015	1,167
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	0,000599	0,00027	0,028	1,001	1,000	1,001
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	-0,023451	0,03429	0,494	0,977	0,130	1,045

* Koloidno osmotski tlak plazme.²²⁵

Tablica 7.4-2. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnog neurohumoralnog statusa za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Količina filtriranog natrija (mmol/min) *	-0,212061	0,14428	0,142	0,809	0,610	1,073
Količina filtriranog kalija (mmol/min) **	-1,902966	4,56539	0,677	0,149	0,000	1147,142
Omjer natrija i kalija izlučenog urinom ***	-0,767836	0,70349	0,275	0,464	0,117	1,842
Frakcija ekstrakcije natrija (%) ****	-1,429540	1,54226	0,354	0,239	0,012	4,920
Učinak aldosterona na distalni kanalić *****	-0,254704	0,42194	0,546	0,775	0,339	1,772
Doprinos aldosterona kalijurezi ****	4,357556	2,56119	0,089	78,066	0,516	11818,240
ANP/ALDO omjer *****	-0,854467	1,26715	0,500	0,426	0,036	5,099

* Količina filtriranog natrija.²²⁷ ** Količina filtriranog kalija.²²⁷ ***Omjer natrija i kalija izlučenog urinom.²²⁷

****Frakcija ekstrakcije natrija.²²³ ***** Učinak aldosterona na distalni kanalić nefrona.²²⁷

***** Doprinos aldosterona kalijurezi.²²⁷ ***** ANP/ALDO omjer.³⁸

Analizom prognostičke valjanosti kontrolnih kliničkih i neurohumoralnih pokazatelja, te pokazatelja neurohumoralnog statusa kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) univarijantnim modelom Coxove regresije obuhvaćeno je 7 pokazatelja u šestom satu prvog dana studije (Tablica 7.4-3.) i 7 pokazatelja drugog dana studije (Tablica 7.4-4.). Prognostičku valjanost povećanog rizika smrti u šestom satu studije imali su srednji arterijski tlak ($p=0,050$), RAP ($p=0,002$) i plazmatska koncentracija aldosterona ($p=0,009$). Drugog dana studije prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imali su: srednji arterijski tlak ($p=0,041$), puls ($p=0,032$), RAP ($p=0,041$) i plazmatska koncentracija aldosterona ($p=0,036$).

Tablica 7.4-3. Rezultati univarijantne Coxove regresije kontrolnih kliničkih i neurohumoralnih pokazatelja u šestom satu prvog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
					Donja	Gornja
Srednji arterijski tlak (mmHg) *	-0,095950	0,05028	0,050	0,909	0,823	1,003
Puls (udara/min)	0,087844	0,0483	0,069	1,092	0,993	1,2
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	0,135231	0,04543	0,003	1,145	1,047	1,251
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	0,000818	0,00031	0,009	1,001	1,000	1,001
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	-0,032449	0,03292	0,324	0,968	0,908	1,033
ANP/ALDO omjer **	-4,097148	3,69263	0,267	0,017	0,000	23,110
DBNa prvog dana studije (mmol) ***	0,000631	0,00152	0,679	1,001	0,998	1,004

*Srednji arterijski tlak.²²⁵**ANP/ALDO omjer.³⁸***Dnevna bilanca natrija prvog dana studije.^{204,210}

Tablica 7.4-4. Rezultati univarijantne Coxove regresije kontrolnih kliničkih i neurohumoralnih pokazatelja drugog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla		Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
						Donja	Gornja
Srednji arterijski tlak (mmHg)*		-0,265345	0,13034	0,042	0,767	0,594	0,99
Puls (udara/min)		0,099706	0,0465	0,032	1,105	1,009	1,21
Portalna encefalopatija**	I stupanj	14,329425	2122	0,995	1,000	0,000	-
	II stupanj	15,610267	2122	0,994	1,172	0,000	-
	III stupanj	16,824418	2122	0,994	1,068	0,000	-
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)		0,076178	0,03741	0,042	1,079	1,003	1,161
Aldosteron u plazmi (pmol/L)		0,000552	0,00026	0,036	1,001	1,000	1,001
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)		-0,026375	0,04127	0,523	0,974	0,898	1,056
ANP/ALDO omjer ***		-2,250609	2,78127	0,418	0,105	0,000	24,547

*Srednji arterijski tlak.²²⁵**Portalna encefalopatija.^{48,49}***ANP/ALDO omjer.³⁸

Analizom prognostičke valjanosti kontrolnih kliničkih i neurohumoralnih pokazatelja, te pokazatelja neurohumoralnog statusa kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) obuhvaćeno je 13 pokazatelja: 3 klinička, 4 neurohumoralna i 6 pokazatelja neurohumoralnog statusa trećeg (Tablica 7.4-5., Tablica 7.4-6.) i šestog (Tablica 7.4-7., Tablica 7.4-8.) dana studije. Trećeg dana studije prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imali su: količina filtriranog natrija ($p=0,016$) i doprinos aldosterona kalijurezi ($p=0,004$). Šestog dana studije prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imali su: srednji arterijski tlak ($p=0,005$), puls ($p=0,007$), RAP ($p=0,034$) i doprinos aldosterona kalijurezi ($p=0,004$).

Tablica 7.4-5. Rezultati univarijatne Coxove regresije kontrolnih kliničkih i neurohumoralnih pokazatelja trećeg dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla		Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
						Donja	Gornja
Srednji arterijski tlak (mmHg) *		-0,088961	0,05101	0,081	0,915	0,828	1,011
Puls (udara/min)		0,069609	0,03924	0,076	1,072	0,993	1,158
Portalna encefalopatija **	I	5,156743	5056	1,000	1,000	0,000	-
	II	5,508852	5268	1,000	1,000	0,000	-
	III	18,546135	4165	0,996	1,133	0,000	-
Koloidno osmotski tlak plazme (mmHg) ***		0,059243	0,23110	0,798	1,061	0,675	1,669
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)		0,056891	0,03628	0,117	1,059	0,986	1,137
Aldosteron u plazmi (pmol/L)		0,000414	0,00027	0,128	1,000	1,000	1,000
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)		-0,053257	0,06396	0,405	0,948	0,836	1,075

*Srednji arterijski tlak.²²⁵ **Portalna encefalopatija.^{48,49} ***Koloidno osmotski tlak plazme.²²⁵

Tablica 7.4-6. Rezultati univarijatne Coxove regresije kontrolnog neurohumoralnog statusa trećeg dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla		Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
						Donja	Gornja
Količina filtriranog natrija (mmol/min) *		-0,487787	0,20315	0,016	0,614	0,412	0,914
Količina filtriranog kalija (mmol/min) **		-10,230046	5,85417	0,081	0,000	0,000	3,469
Omjer natrija i kalija izlučenog urinom ***		-0,067035	0,11382	0,556	0,935	0,748	1,169
Učinak aldosterona na distalni kanalčić ****		0,298584	0,53984	0,580	1,348	0,468	3,883
Doprinos aldosterona kalijurezi *****		7,136014	2,52401	0,005	1256,410	8,927	176836,3
ANP/ALDO omjer *****		-1,640819	2,51597	0,514	0,194	0,001	26,853

* Količina filtriranog natrija.²²⁷ ** Količina filtriranog kalija.²²⁷ ***Omjer natrija i kalija izlučenog urinom.²²⁷

**** Učinak aldosterona na distalni kanalčić.²²⁷ ***** Doprinos aldosterona kalijurezi.²²⁷ ***** ANP/ALDO omjer.³⁸

Tablica 7.4-7. Rezultati univarijatne Coxove regresije kontrolnih kliničkih i neurohumoralnih pokazatelja šestog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla		Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
						Donja	Gornja
Srednji arterijski tlak (mmHg)*		-0,295926	0,15553	0,005	0,744	0,548	1,099
Puls (udara/min)		0,120033	0,04496	0,007	1,128	1,032	1,231
Portalna encefalopatija **	I	17,178369	1409	0,990	1,000	0,000	-
	II	17,268542	1409	0,987	1,000	0,000	-
	III	17,311551	1409	0,877	1,000	0,000	-
Koloidno osmotski tlak plazme (mmHg) ***		-0,167480	0,23638	0,479	0,846	0,532	1,344
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)		0,163754	0,07763	0,034	1,178	1,012	1,372
Aldosteron u plazmi (pmol/L)		0,000518	0,00030	0,089	1,001	1,000	1,001
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)		-0,022459	0,03752	0,550	0,978	0,908	1,052

*Srednji arterijski tlak.²²⁵ **Portalna encefalopatija.^{48,49} *** Koloidno osmotski tlak plazme.²²⁵

Tablica 7.4-8. Rezultati univarijatne Coxove regresije kontrolnog neurohumoralnog statusa šestog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Varijabla		Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
						Donja	Gornja
Količina filtriranog natrija (mmol/min) *		-0,706943	0,37798	0,061	0,493	0,235	1,034
Količina filtriranog kalija (mmol/min) **		-13,002811	7,68614	0,091	0,000	0,000	7,860
Omjer natrija i kalija izlučenog urinom ***		-0,691873	0,39501	0,080	0,501	0,231	1,086
Učinak aldosterona na distalni kanalić****		1,204881	1,35399	0,374	3,336	0,235	47,402
Doprinos aldosterona kaliurezi *****		6,369525	2,22091	0,004	583,780	7,513	45361,8
ANP/ALDO omjer *****		-24,035983	27,43490	0,381	0,000	0,000	8,202
Ukupna bilanca natrija *****		0,002475	0,00147	0,092	1,002	1,000	1,005

* Količina filtriranog natrija.²²⁷ ** Količina filtriranog kalija.²²⁷ ***Omjer natrija i kalija izlučenog urinom.²²⁷

**** Učinak aldosterona na distalni kanalić.²²⁷ ***** Doprinos aldosterona kaliurezi.²²⁷ ***** ANP/ALDO omjer.³⁸

***** Ukupna bilanca natrija.^{204,210}

Univarijantnim modelom Coxove regresije kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) obuhvaćeno je ukupno 49 bazalnih i 87 kontrolnih pokazatelja. Prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imalo je 8 bazalnih pokazatelja. U kontrolnim mjerenjima prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imala su 2 klinička pokazatelja, 2 laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije, 6 laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije, 2 neurohumoralna pokazatelja i 2 pokazatelja neurohumoralnog statusa. Tablica 7.4-9. zbirno prikazuje prepoznate pokazatelje povećanog rizika smrti za sve bolesnike u bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom studije s pripadajućim značajnostima.

Tablica 7.4-9. Pokazatelji s prognostičkom vrijednosti povećanog rizika smrti za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti bazalnim i kontrolnim mjerenjima

Skupina pokazatelja	Varijabla	Vrijeme				
		Prvi dan 0 sati	Prvi dan 6 sati	Drugi dan	Treći dan	Šesti dan
		p	p	p	p	p
Epidemiološki pokazatelji	Krvna grupa B	0.007	-	-	-	-
Klinički pokazatelji	Srednji arterijski tlak (mmHg)*	-	0.050	0.042	-	0.005
	Puls (udara/min)	-	-	0.032	-	0.007
Laboratorijski pokazatelji jetrene funkcije	Alanin transaminaza (J/L 30 °C)	0.006	-	-	0.045	0.027
	Alkalna fosfataza (J/L 30 °C)	0.001	-	-	-	-
	Albumin (g/L)	0.039	-	-	-	-
	Amonijak (μmol/L)	-	-	-	0.008	0.026
Laboratorijski pokazatelji bubrežne funkcije	Ureja (mmol/L)	-	-	-	0.002	0.002
	Kreatinin (μmol/L)	-	-	-	0.021	0.011
	Natrij u serumu (mmol/L)	0.026	-	-	0.002	0.004
	Kalij u serumu (mmol/L)	-	-	-	0.005	0.009
	Klirens kreatinina (ml/min)**	-	-	-	0.020	-
	Volumen urina (ml/min)	-	-	-	-	0.022
Neurohumoralni pokazatelji	Koloidno osmotski tlak plazme (mmHg)***	0.034	-	-	-	-
	Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	0.018	0.003	0.042	-	0.034
	Aldosteron u plazmi (pmol/L)	0.028	0.009	0.036	-	-
Pokazatelji neurohumoralnog statusa	Količina filtriranog natrija (mmol/min)****	-	-	-	0.016	-
	Doprinos aldosterona kalijurezi*****	-	-	-	0.005	0.004

*Srednji arterijski tlak.²²⁵ **Klirens kreatinina.^{223,224} *** Koloidno osmotski tlak plazme.²²⁵

****Količina filtriranog natrija.²²⁷ ***** Doprinos aldosterona kalijurezi.²²⁷

Zasjenjeno polje predstavlja p < 0,01

7.5. Multivarijatna analiza prognostičke valjanosti bazalnih i kontrolnih pokazatelja kratkoročnog ishoda bolesti

Multivarijantnim modelom Coxove regresije identificirana su dva bazalna i šest pokazatelja kontrolnih mjerenja povezana s povećanim relativnim rizikom smrti u analizi kratkoročnog ishoda bolesti, Tablica 7.5-1. Iako je model prepoznao prognostičku valjanost bazalne vrijednosti natrija u serumu, srednjeg arterijskog tlaka, RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona prvog dana studije u šestom satu, RAP-a i aldosterona u plazmi drugog dana studije, te količinu filtriranog natrija i doprinos aldosterona kalijurezi, statistički značajnu prognostičku vrijednost kratkoročnog ishoda bolesti imala su tri pokazatelja: krvna grupa B ($p=0,041$), tahikardija ($p=0,042$) i porast vrijednosti ureje ($p=0,030$) šestog dana studije.

Tablica 7.5–1. Rezultati multivarijatne Coxove regresije bazalnih i kontrolnih pokazatelja tijekom studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti

Vrijeme	Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
						Donja	Gornja
Prvi dan 0 sati	Krvna grupa B	2,684405	1,35873	0,041	14,649	1,022	2,107
	Natrij u serumu (mmol/L)	-1,172055	0,76496	0,125	0,310	0,069	1,387
Prvi dan 6 sati	Srednji arterijski tlak (mmHg)*	-0,020384	0,06825	0,765	0,980	0,857	1,120
	Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	0,110785	0,08553	0,195	1,117	0,945	1,321
	Aldosteron u plazmi (pmol/L)	0,000108	0,00055	0,844	1,000	0,999	1,001
Drugi dan	Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	0,044467	0,04800	0,354	1,045	0,952	1,149
	Aldosteron u plazmi (pmol/L)	0,000360	0,00036	0,326	1,000	1,000	1,001
Treći dan	Količina filtriranog natrija (mmol/min)	-1,228940	1,83569	0,503	0,293	0,008	1,068
	Doprinos aldosterona kalijurezi**	-1,705750	1,87519	0,927	0,182	0,000	1,663
Šesti dan	Puls (udara/min)	0,122572	0,06107	0,042	1,130	1,003	1,274
	Ureja (mmol/L)	0,094520	0,04369	0,030	1,099	1,009	1,197

*Srednji arterijski tlak.²²⁵ **Doprinos aldosterona kalijurezi.²²⁷

Model stupanjske regresije prepoznao je jedan bazalni i pet kontrolnih pokazatelja s prognostičkom vrijednosti povećanog rizika smrti nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti, Tablica 7.5-2. Povećan rizik smrti bio je povezan s krvnom grupom B ($p=0,041$), porastom vrijednosti RAP-a prvog dana studije u šestom satu ($p=0,002$), porastom plazmatske koncentracije aldosterona drugog dana studije ($p=0,036$), padom vrijednosti natrija u serumu trećeg dana studije ($p=0,002$) i tahikardijom šestog dana studije ($p=0,045$).

Tablica 7.5–2. Rezultati Coxove regresije bazalnih i kontrolnih pokazatelja tijekom studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti modelom stupanjske regresije

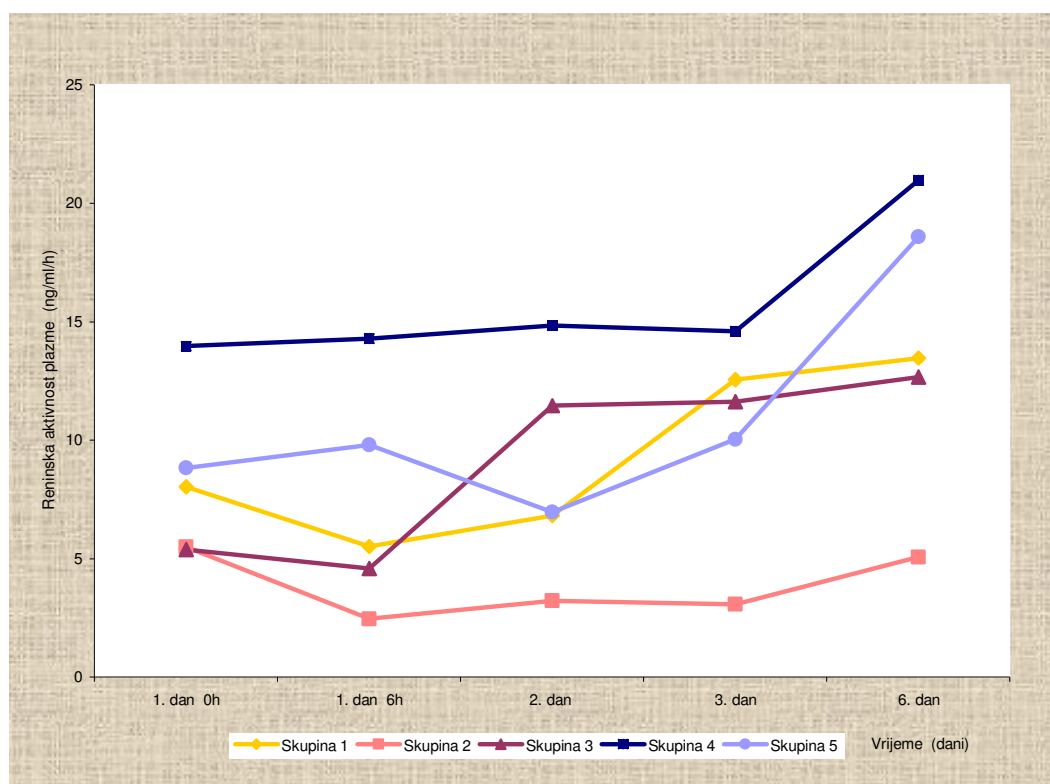
Vrijeme	Varijabla	Procjena parametra	Standardna greška	p	Relativan rizik smrti	95% granice pouzdanosti	
						Donja	Gornja
Prvi dan 0 sati	Krvna grupa B	2,684405	1,35873	0,041	14,649	1,022	2,107
	Natrij u serumu (mmol/L)	-1,172055	0,76496	0,125	0,310	0,069	1,387
Prvi dan 6 sati	Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	0,135231	0,04543	0,002	1,145	1,047	1,251
Drugi dan	Aldosteron u plazmi (pmol/L)	0,000552	0,00026	0,036	1,001	1,000	1,001
Treći dan	Natrij u serumu (mmol/L)	-0,498751	0,16314	0,002	0,607	0,441	0,836
Šesti dan	Puls (udara/min)	0,162271	0,08124	0,045	1,176	1,003	1,379

Model stupanjske regresije identificirao je i bazalnu vrijednost natrija u serumu kao pokazatelj povećanog rizika smrti nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti, ali bez statističke značajnosti ($p=0,125$). Porast vrijednosti RAP-a prvog dana studije u šestom satu za jednu mjernu jedinicu bio je povezan s povećanim relativnim rizikom smrti za 14,5% ($p=0,002$), pad vrijednosti natrija u serumu za jednu mjernu jedinicu trećeg dana studije povećao je relativni rizik smrti za 60,7% ($p=0,002$), dok je porast vrijednosti pulsa u minuti za jednu mjernu jedinicu šestog dana studije povećao relativni rizik smrti za 17,6% ($p=0,045$).

7.6. Uloga sekundarnog hiperaldosteronizma i atrijskog natriuretičkog peptida u održavanju ravnoteže soli u cirozi jetre s ascitesom

7.6.1. Bazalne i kontrolne vrijednosti reninske aktivnosti plazme i plazmatskih koncentracija aldosterona i atrijskog natriuretičkog peptida

U Tablici 7.6-1. prikazane su srednje vrijednosti i standardne devijacije, te medijani s pripadajućim rasponima reninske aktivnosti plazme (RAP), plazmatske koncentracije aldosterona (ALDO), atrijskog natriuretičkog peptida (ANP) i omjera atrijskog natriuretičkog peptida i aldosterona u plazmi (ANP/ALDO) bazalno, prvog dana u šestom satu, drugog, trećeg i šestog dana kliničkog pokusa. Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u vrijednostima sva tri hormona prije početka kliničkog pokusa. Bazalnim mjerenjem RAP-a registrirana je statistički nesignifikantna, dvostruko viša vrijednost u skupinama kretanje-paracenteza i kretanje-furosemid u usporedbi sa skupinama mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina, Slika 7.6-1.



Slika 7.6-1. RAP tijekom šest dana studije.

Prikazane su srednje vrijednosti za skupine mirovanje-paracenteza-albumin (1), mirovanje-paracenteza-plazma (2), mirovanje-paracenteza-želatina (3), kretanje-paracenteza (4) i kretanje-furosemid (5).

Tablica 7.6–1. RAP, plazmatska koncentracija aldosterona, ANP-a i omjer ANP/aldosteron u plazmi tijekom studije.

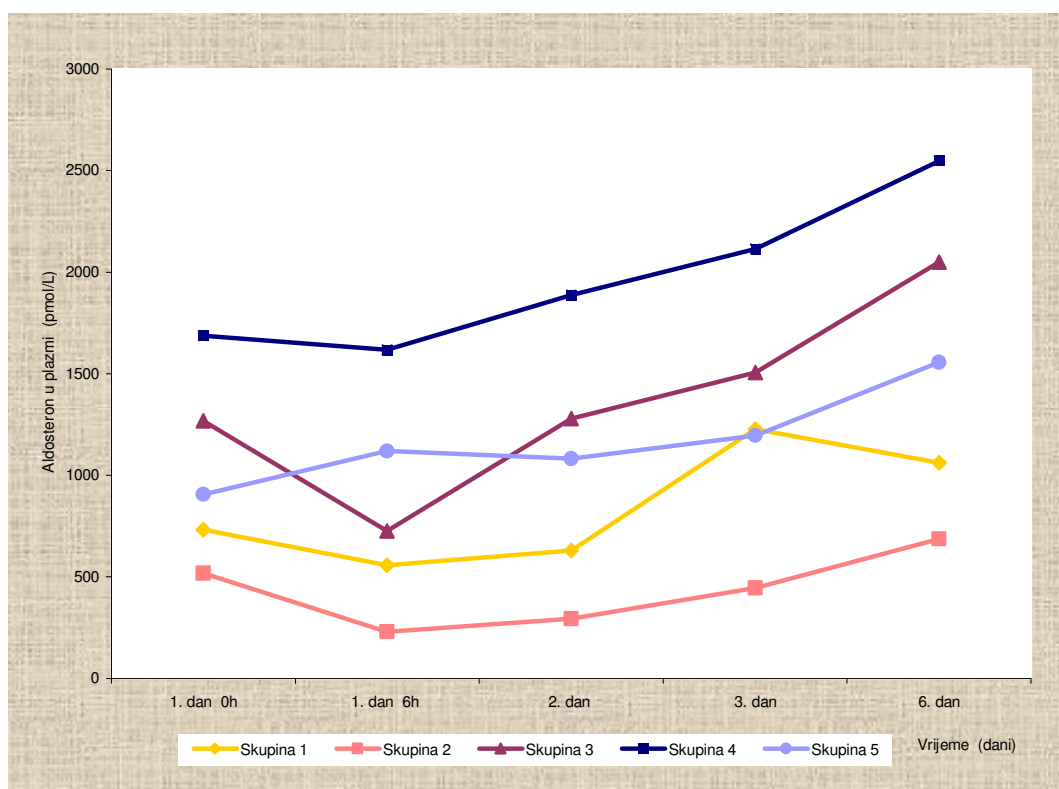
Skupina	Mirovanje- paracenteza-albumin	Mirovanje- paracenteza-plazma	Mirovanje- paracenteza-želatina	Kretanje- paracenteza	Kretanje-furosemid	Svi bolesnici	p
	SV ± SD Min / Med / Max	SV ± SD Min / Med / Max	SV ± SD Min / Med / Max	SV ± SD Min / Med / Max	SV ± SD Min / Med / Max	SV ± SD Min / Med / Max	ANOVA
Prvi dan 0 sati							
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	8,02±6,20 0,20 7,35 16,90	5,50±10,74 0,10 1,15 35,00	5,39±10,49 0,50 2,00 35,00	13,98±15,61 0,30 4,90 35,00	8,83±11,84 0,20 3,30 35,00	8,34±11,35 1022,70±1373,06	0,298
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	733,30±978,22 61 273 3011	517,90±624,48 61 269 1929	1268,50±1807,46 61 317 4626	1687,80±1883,90 61 467 4626	906,00±1073,07 61 622 3217		0,540
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	31,70±27,90 5 17 87	37,90±66,71 5 12 224	47,00±97,30 5 8 318	18,60±18,87 6 9 66	22,50±18,42 5 18 58	31,54±54,17	0,814
ANP/ALDO omjer*	0,60±0,87 0,01 0,19 2,77	0,92±1,52 0,01 0,14 4,85	0,52±0,99 0,01 0,11 3,18	0,13±0,15 0,01 0,08 0,47	0,57±0,88 0,01 0,10 2,18	0,55±0,98	0,631
Prvi dan 6 sati							
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	5,52±4,66 0,20 5,35 13,50	2,45±3,51 0,20 1,15 11,80	4,59±8,79 0,20 1,05 28,40	14,28±15,79 0,20 4,65 35,00	9,79±8,46 2,60 5,40 28,70	7,32±9,87 850,46±1262,01	0,025
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	556,80±906,43 61 94 2906	230,90±268,36 61 94,5 795	726,80±1234,80 61 61 3561	1618,00±1855,50 61 409 4516	1119,80±1239,15 61 1088 4207		0,133
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	50,40±27,34 15 50,5 108	54,60±88,41 5 16,5 269	72,90±118,82 5 31,5 398	23,90±20,03 7 14,5 69	19,50±18,38 5 12 63	44,26±68,62	0,077
ANP/ALDO omjer*	1,59±1,68 0,04 0,99 4,90	1,71±3,73 0,04 0,46 12,22	1,36±1,58 0,01 0,92 5,18	0,28±0,38 0,01 0,13 1,18	0,26±0,43 0,01 0,05 1,41	1,04±2,00	0,029
Drugi dan							
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	6,82±7,36 0,20 5,15 22,60	3,23±5,74 0,20 1,00 18,70	11,45±14,87 0,30 3,10 35,00	14,84±14,25 0,40 12,50 35,00	6,96±6,03 0,50 4,30 18,90	8,66±10,83 1034,58±1438,92	0,119
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	629,00±919,80 61 233 2764	293,60±269,13 61 234 754	1280,20±1633,99 36 342 4626	1887,40±1954,00 204 839 4626	1082,70±1481,79 61 347 4626		0,136
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	29,20±23,35 5 25,5 81	37,30±66,15 5 10,5 219	60,10±139,56 5 10 455	12,80±8,57 5 10 32	18,70±12,76 6 14 48	31,62±69,31	0,512
ANP/ALDO omjer*	0,72±1,13 0,01 0,20 3,68	0,51±0,67 0,04 0,21 1,86	0,34±0,48 0,01 0,21 1,63	0,05±0,04 0,01 0,05 0,13	0,37±0,43 0,01 0,22 1,21	0,40±0,66	0,055
Treći dan							
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	12,55±13,23 0,20 8,05 35,00	3,07±5,56 0,10 0,60 17,80	11,62±13,06 0,70 5,40 35,00	14,60±15,50 0,20 9,50 35,00	10,04±8,05 0,90 7,95 26,60	10,37±11,87 1297,12±1579,26	0,074
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	1226,20±1665,74 61 564 4626	444,90±407,02 61 193 1090	1505,30±1781,84 61 468 4626	2112,30±1962,46 61 1368 4626	1196,90±1414,91 61 617 3778		0,417
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	28,40±27,45 5 18,5 77	33,70±65,19 5 13 217	44,90±95,14 5 6,5 308	16,00±16,65 5 9,5 57	16,90±11,02 5 16,5 38	27,98±52,67	0,740
ANP/ALDO omjer*	0,77±1,14 0,01 0,12 3,50	0,54±1,14 0,01 0,13 3,76	0,13±0,15 0,01 0,07 0,36	0,15±0,27 0,01 0,02 0,77	0,31±0,52 0,01 0,13 1,73	0,38±0,64	0,431
Sesti dan							
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	13,47±8,98 0,20 15,10 25,60	5,06±8,39 0,20 0,85 20,80	12,66±11,07 1,50 11,70 35,00	20,97±14,46 1,20 25,50 35,00	18,59±15,14 1,20 9,60 38,70	14,15±12,71 1580,24±1430,41	0,024
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	1062,60±993,27 61 813 2853	686,60±622,45 61 456 1614	2048,70±1627,78 109 1657 4626	2547,70±1714,35 205 2236 4626	1555,60±1306,75 93 1292 4626		0,030
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	32,70±31,80 6 15 93	38,10±66,70 5 14 223	35,10±82,35 5 5 268	15,20±11,60 5 12 43	16,90±17,89 5 8 62	27,60±49,27	0,188
ANP/ALDO omjer*	0,65±1,30 0,01 0,06 4,22	0,44±0,71 0,01 0,10 2,25	0,06±0,10 0,01 0,02 0,33	0,04±0,05 0,01 0,02 0,15	0,12±0,25 0,01 0,02 0,80	0,03±0,09	0,104

*ANP/ALDO je omjer atrijskog natriuretičkog peptida i aldosterona u plazmi.³⁸

Prikazane su srednje vrijednosti i standardne devijacije, te medijan s pripadajućim rasponima za skupine mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma, mirovanje-paracenteza-želatina, kretanje-paracenteza, kretanje-furosemid i sve bolesnike prvog (u nultom i šestom satu), drugog, trećeg i šestog dana studije. Polje osjenčano žutom bojom označava statistički značajnu razliku među skupinama u zadanom mjerenju.

U šestom satu prvog dana kliničkog terapijskog pokusa registrirana je statistički značajna razlika za RAP između skupina mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina u odnosu na skupine kretanje-paracenteza i kretanje-furosemid ($p=0,025$). Drugog i trećeg dana kliničkog pokusa nije bilo statistički značajne razlike za RAP između skupina. Šestog dana studije registriran je višestruki porast RAP u skupinama kretanje-paracenteza i kretanje-furosemid sa statistički značajnom razlikom u odnosu na skupine mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina ($p=0,024$), Slika 7.6-1.

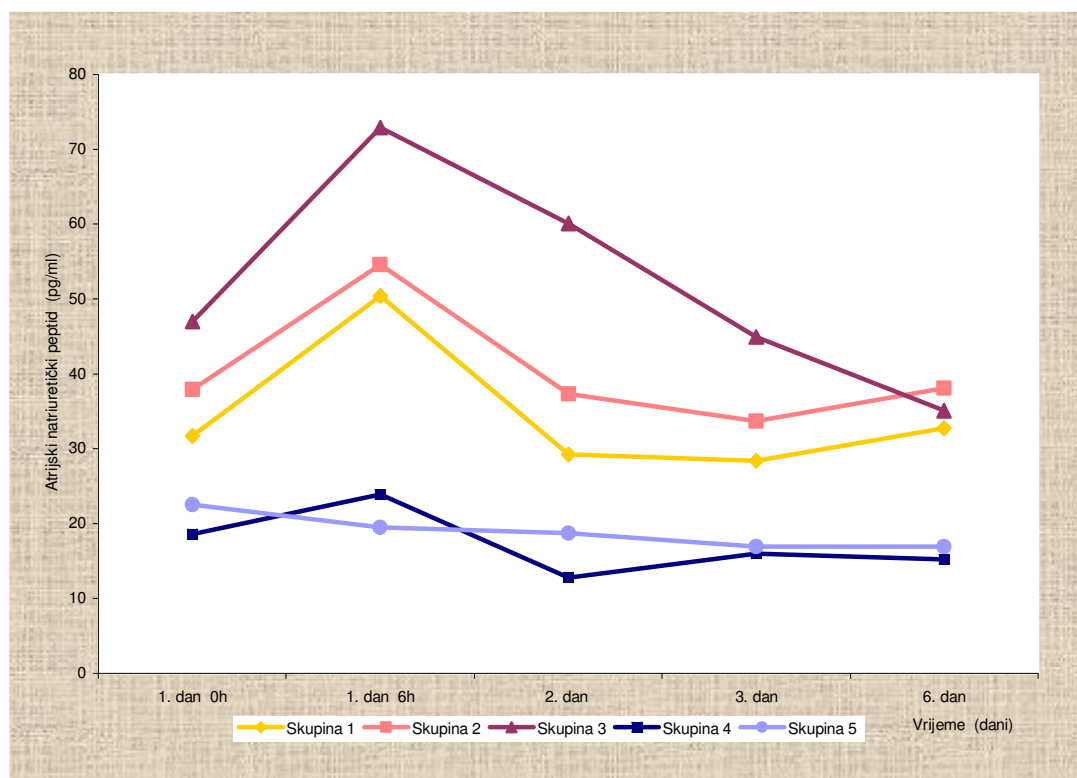
Skupine kretanje-paracenteza i kretanje-furosemid imale su znatno više vrijednosti aldosterona u plazmi tijekom pokusa u odnosu na skupine mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina, ta razlika bila je statistički značajna ($p=0,030$) šestog dana studije, Slika 7.6-2.



Slika 7.6–2. Plazmatska koncentracija aldosterona tijekom šest dana studije.

Prikazane su srednje vrijednosti za skupine mirovanje-paracenteza-albumin (1), mirovanje-paracenteza-plazma (2), mirovanje-paracenteza-želatina (3), kretanje-paracenteza (4) i kretanje-furosemid (5).

Niže vrijednosti ANP-a registrirane u bazalnim mjerenjima za skupine kretanje-paracenteza i kretanje-furosemid zadržale su se niskima svih šest dana studije. U skupinama mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina šestog sata prvog dana studije registriran je višestruki, statistički nesignifikantan, porast ANP-a upravo srazmjeran volumenu primijenjene infuzije koloidne otopine. Šestog dana studije registrirane vrijednosti ANP-a bile su na razini vrijednosti na početku studije, Slika 7.6-3.



Slika 7.6–3. ANP u plazmi tijekom šest dana studije.

Prikazane su srednje vrijednosti za skupine mirovanje-paracenteza-albumin (1), mirovanje-paracenteza-plazma (2), mirovanje-paracenteza-želatina (3), kretanje-paracenteza (4) i kretanje-furosemid (5).

Budući da u bazalnim i kontrolnim mjerenjima kliničkih pokazatelja i laboratorijskih pokazatelja jetrene i bubrežne funkcije i neurohumoralnog statusa nije bilo statistički značajne razlike između skupina mirovanje-paracenteza-albumin, mirovanje-paracenteza-plazma i mirovanje-paracenteza-želatina, te skupina kretanje-paracenteza i kretanje-furosemid bolesnici su stratificirani u dvije skupine: mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($n=30$) i kretanje-paracenteza/furosemid ($n=20$).

Srednje vrijednosti i standardne devijacije, te medijani s pripadajućim rasponima reninske aktivnosti plazme (RAP), plazmatske koncentracije aldosterona (ALDO), atrijskog natriuretičkog peptida (ANP) i omjera atrijskog natriuretičkog peptida i aldosterona u plazmi (ANP/ALDO) za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid bazalno, prvog dana u šestom satu, drugog, trećeg i šestog dana kliničkog pokusa prikazane su u Tablici 7.6-2. Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u vrijednostima sva tri hormona prije početka kliničkog terapijskog pokusa.

Bazalnim mjerenjem RAP registrirana je statistički nesigifikantna, dvostruko viša vrijednost za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid u usporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina, Slika 7.6-4. Statistički značajna razlika za RAP između skupina mirovanje-paracenteza-albumin /plazma /želatina i kretanje-paracenteza / furosemid zabilježena je u šestom satu prvog dana studije ($p=0,004$). Drugog i trećeg dana studije nije bilo statistički značajne razlike za RAP između skupina. Šestog dana studije registriran je višestruki porast RAP za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid sa statistički značajnom razlikom u odnosu na skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($p=0,009$), Slika 7.6-4.

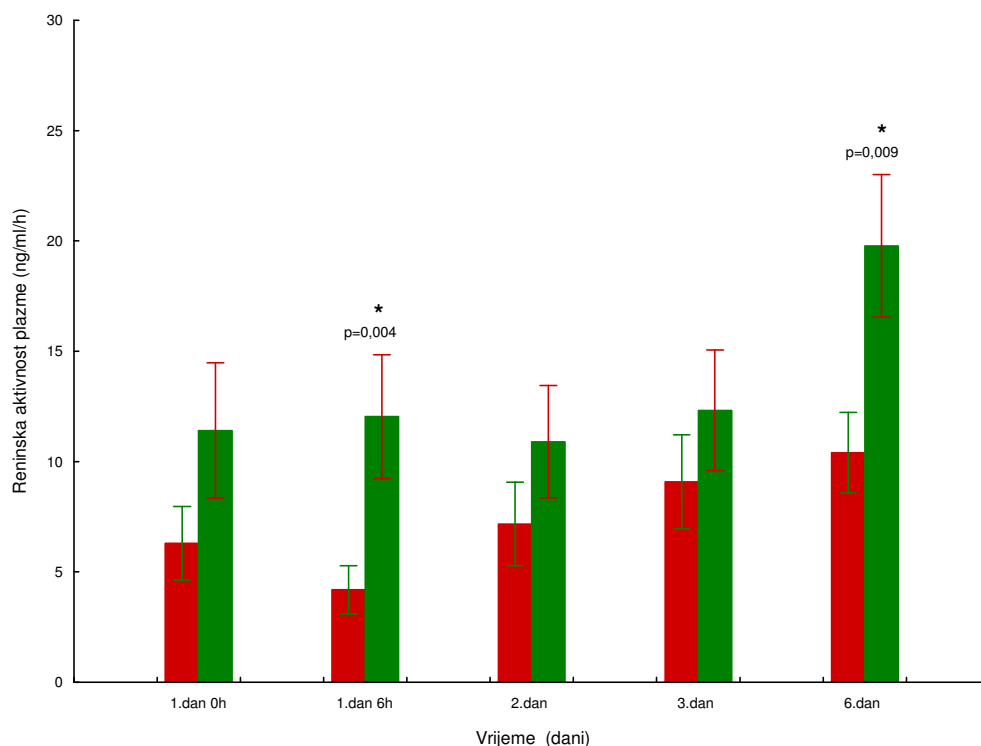
Tablica 7.6–2. RAP, plazmatska koncentracija aldosterona, ANP-a i omjer ANP/aldosteron u plazmi tijekom studije.

Skupina	Mirovanje-paracenteza- albumin/plazma/želatina	Kretanje- paracenteza/furosemid	p
Broj bolesnika	(n=30) SV ± SD* Min / Med / Max	(n=20) SV ± SD Min / Med / Max	ANOVA
Prvi dan 0 sati			
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	6,30±9,13 0,10 2,15 35,00	11,41±13,74 0,20 3,75 35,00	0,120
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	839,90±1238,91 61 273 4626	1296,90±1545,13 61 467 4626	0,253
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	38,87±67,84 5 14 318	20,55±18,26 5 14 66	0,245
ANP/ALDO omjer*	0,68±1,13 0,01 0,12 4,85	0,35±0,65 0,01 0,08 2,18	0,246
Prvi dan 6 sati			
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	4,19±6,02 0,20 1,45 28,40	12,04±12,54 0,20 4,90 35,00	0,004
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	504,83±891,25 61 245 3561	1368,90±1556,76 61 729 4516	0,016
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	59,30±84,49 5 34 398	21,70±18,85 5 14 69	0,056
ANP/ALDO omjer*	1,56±2,44 0,01 0,69 12,22	0,27±0,40 0,01 0,09 1,41	0,024
Drugi dan			
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	7,17±10,36 0,20 2,15 35,00	10,90±11,39 0,40 4,30 35,00	0,236
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	734,27±1134,55 61 240 4626	1485,05±1737,55 61 617 4626	0,070
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	42,20±88,03 5 13 455	15,75±11,01 5 12 48	0,189
ANP/ALDO omjer*	0,52±0,79 0,01 0,21 3,68	0,21±0,34 0,01 0,06 1,21	0,106
Treći dan			
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	9,08±11,65 0,10 4,15 35,00	12,32±12,24 0,20 7,95 35,00	0,349
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	1058,80±1451,29 61 329 4626	1654,60±1730,05 61 922 4626	0,194
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	35,67±66,42 5 11 308	16,45±13,75 5 11 57	0,209
ANP/ALDO omjer*	0,48±0,94 0,01 0,10 3,76	0,23±0,41 0,01 0,03 1,73	0,268
Šesti dan			
Reninska aktivnost plazme (ng/ml/h)	10,40±9,99 0,20 5,50 35,00	19,78±14,46 1,20 16,90 38,70	0,009
Aldosteron u plazmi (pmol/L)	1265,97±1260,96 61 887 4626	2051,65±1568,45 93 1752 4626	0,041
Atrijski natriuretički peptid (pg/ml)	35,30±61,71 5,10,268	16,05±14,70 5 9 62	0,178
ANP/ALDO omjer*	0,39±0,87 0,01 0,05 4,22	0,08±0,18 0,01 0,02 0,80	0,126

* SV ± SD - srednja vrijednost ± standardna devijacija; Min / Med / Max - minimum, medijan, maksimum.

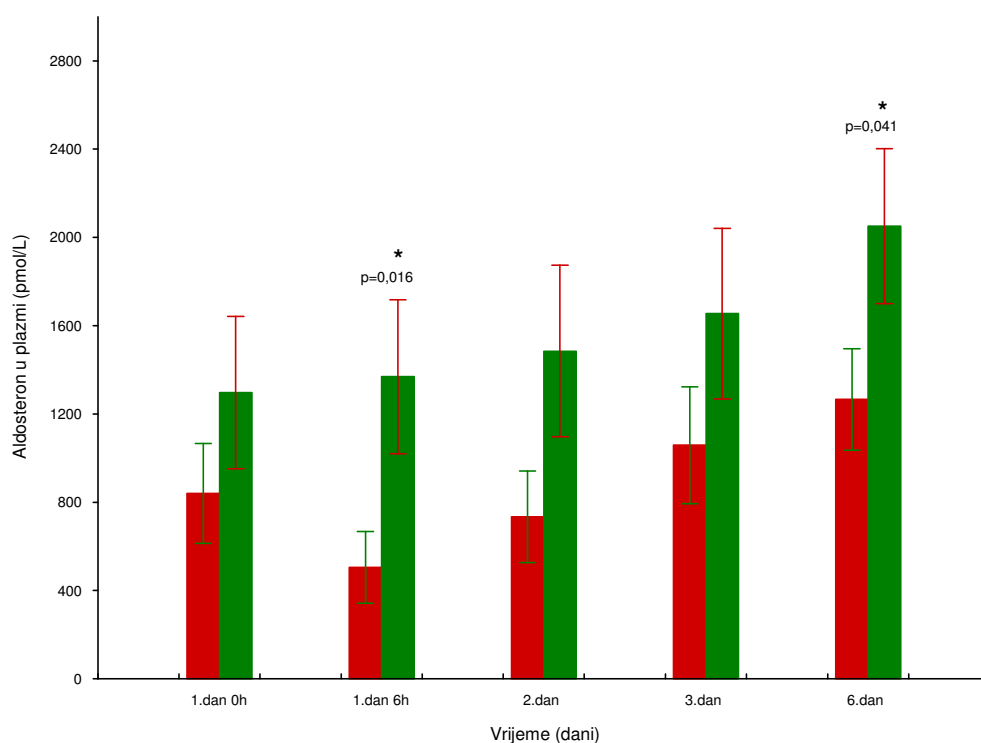
*ANP/ALDO je omjer atrijskog natriuretičkog peptida i aldosterona u plazmi.³⁸

Prikazane su srednje vrijednosti i standardne devijacije, te medijan s pripadajućim rasponima za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid prvog (u nultom i šestom satu), drugog, trećeg i šestog dana studije. Polje osjenčano žutom bojom označava statistički značajnu razliku među skupinama u zadanom mjerenju.



Slika 7.6–4. RAP tijekom studije.

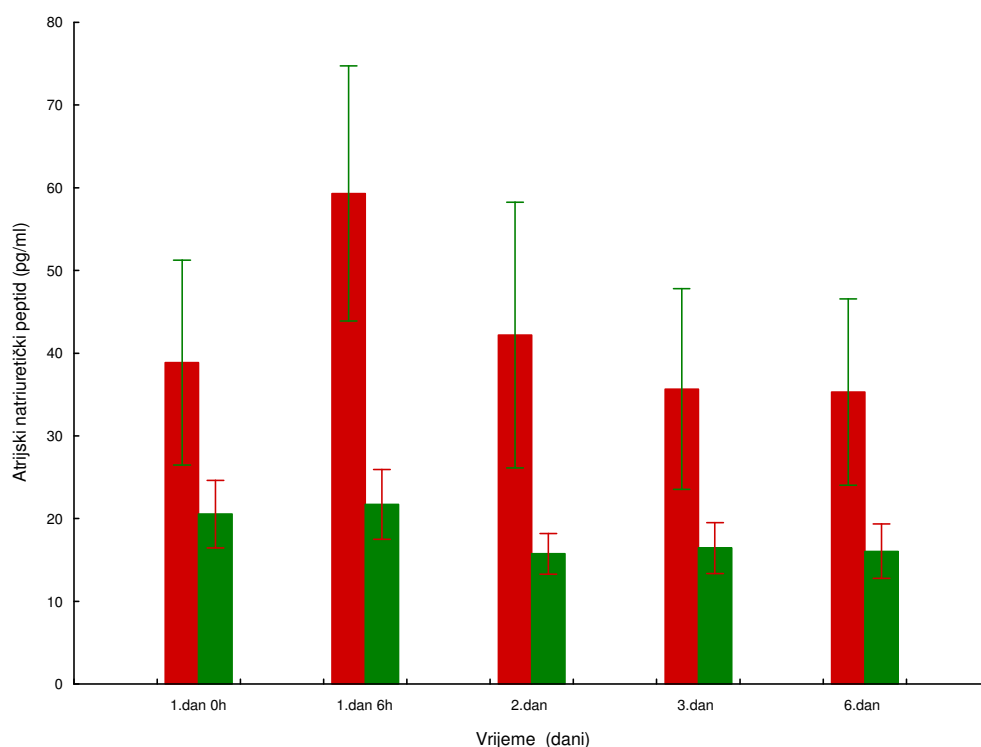
Srednje vrijednosti RAP prikazane su stupcem za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i kretanje-paracenteza/furosemid (zelena boja). U svakom stupcu smješten je pravac koji uključuje raspon vrijednosti standardne pogreške. Simbol * označava statistički značajnu razliku među skupinama u zadanom mjerenju.



Slika 7.6–5. Aldosteron u plazmi tijekom studije.

Srednje vrijednosti aldosterona u plazmi prikazana su stupcem za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i kretanje-paracenteza/furosemid (zelena boja). U svakom stupcu smješten je pravac koji uključuje raspon vrijednosti standardne pogreške. Simbol * označava statistički značajnu razliku među skupinama u zadanom mjerenju.

Skupina kretanje-paracenteza/furosemid imala je znatno više vrijednosti aldosterona u plazmi tijekom studije u odnosu na skupinu mirovanje – paracenteza – albumin / plazma / želatina. Statistički značajna razlika u plazmatskoj koncentraciji aldosterona između skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid zabilježena je u šestom satu prvog dana studije ($p=0,016$). Drugog i trećeg dana studije nije bilo statistički značajne razlike u plazmatskoj koncentraciji aldosterona između skupina. Šestog dana studije registriran je višestruki porast plazmatske koncentracije aldosterona u skupini kretanje-paracenteza/furosemid sa statistički značajnom razlikom u odnosu na skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($p=0,041$), Slika 7.6-5.



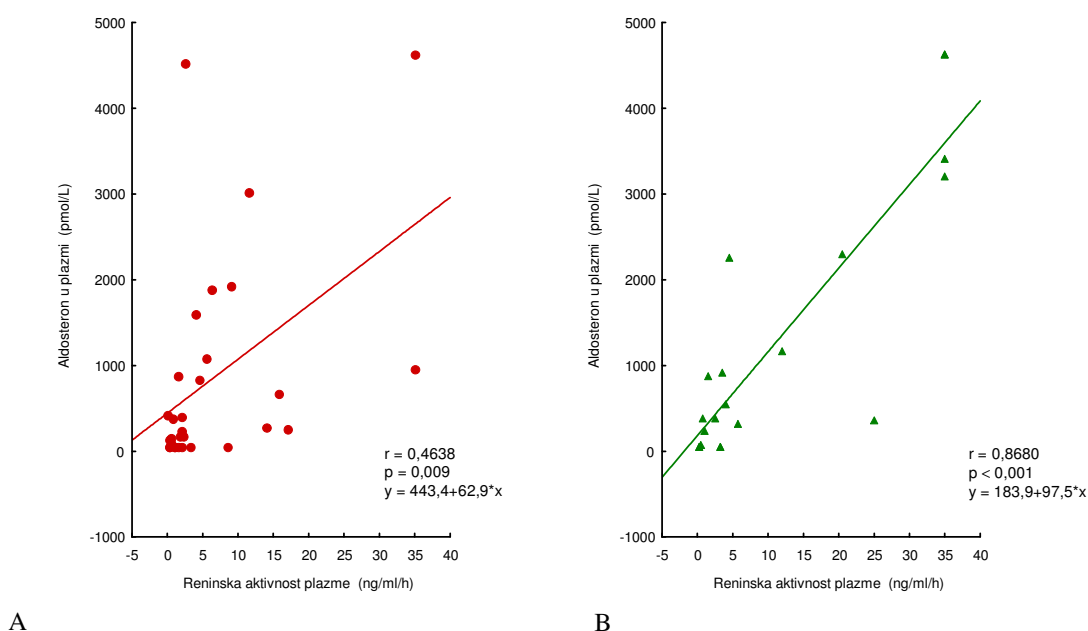
Slika 7.6–6. ANP tijekom studije.

Srednje vrijednosti ANP-a prikazane su stupcem za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i kretanje-paracenteza/furosemid (zelena boja). U svakom stupcu smješten je pravac koji uključuje raspon vrijednosti standardne pogreške.

Niže vrijednosti ANP-a registrirane bazalnim mjerenjima za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid zadržale su se niskima svih šest dana studije. U skupini mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina šestog sata prvog dana studije registriran je višestruki, statistički nesignifikantan, porast ANP-a upravo srazmjeran volumenu infuzije koloidne otopine ($p=0,056$). Šestog dana studije registrirane vrijednosti ANP-a bile su na razini vrijednosti na početku studije, Slika 7.6-6. Skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina imala je statistički značajno višu vrijednost omjera ANP-a i plazmatske koncentracije aldosterona (ANP/ALDO omjer) u šestom satu prvog dana studije ($p=0,024$), Tablica 7.6-2.

7.6.2. Renin-aldosteron os

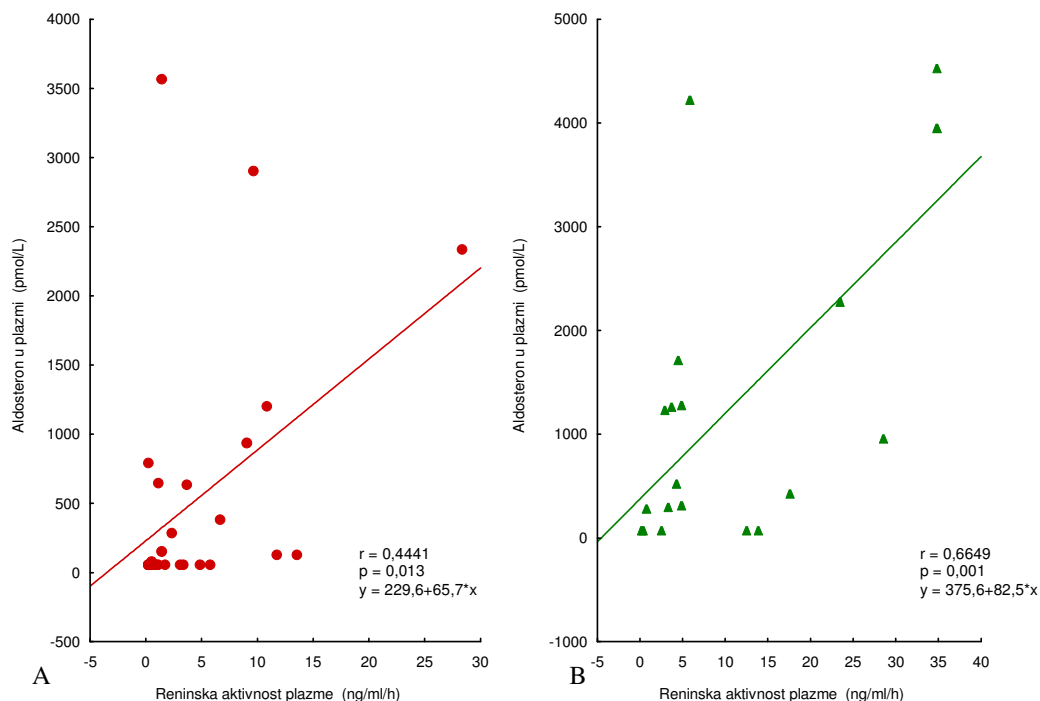
Promatrana je povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona bazalno (Slika 7.6-7), te u kontrolnim mjerenjima u šestom satu prvog dana (Slika 7.6-8), drugog (Slika 7.6-9), trećeg (Slika 7.6-10) i šestog dana (Slika 7.6-11) studije.



Slika 7.6–7. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona.

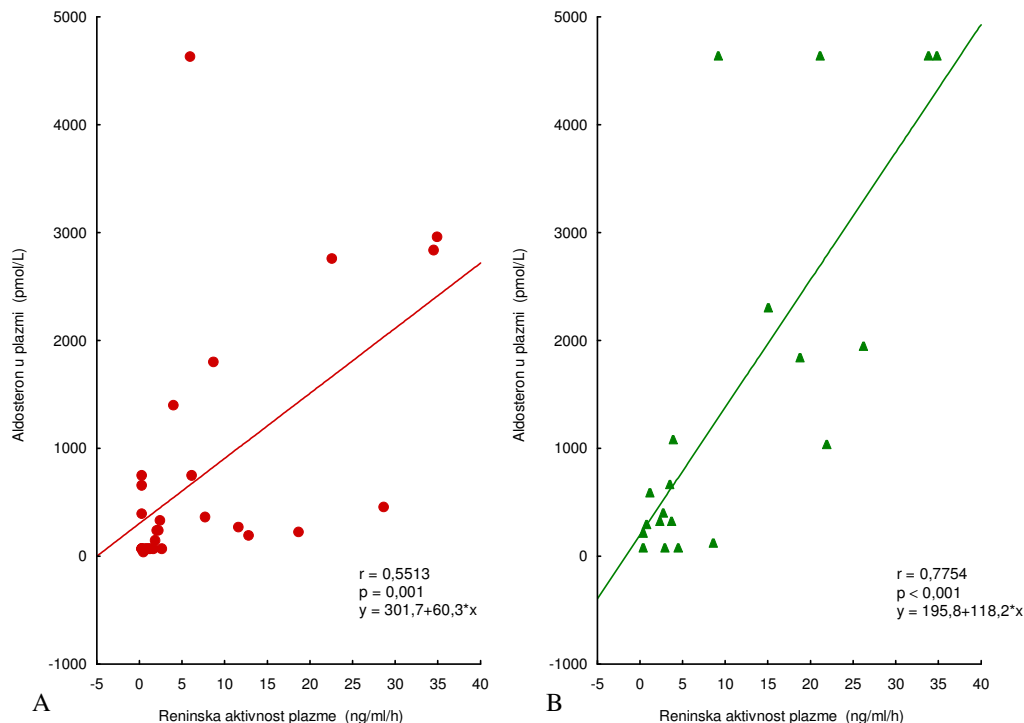
Pravci regresije predstavljaju bazalna mjerenja prvog dana studije za skupine: (A) mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i (B) kretanje-paracenteza/furosemid (zeleni boja). Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednačbe pravca regresije (y).

Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona bila je statistički značajna za skupine mirovanje – paracenteza – albumin / plazma / želatina i kretanje – paracenteza / furosemid u svih pet mjerenja tijekom studije.



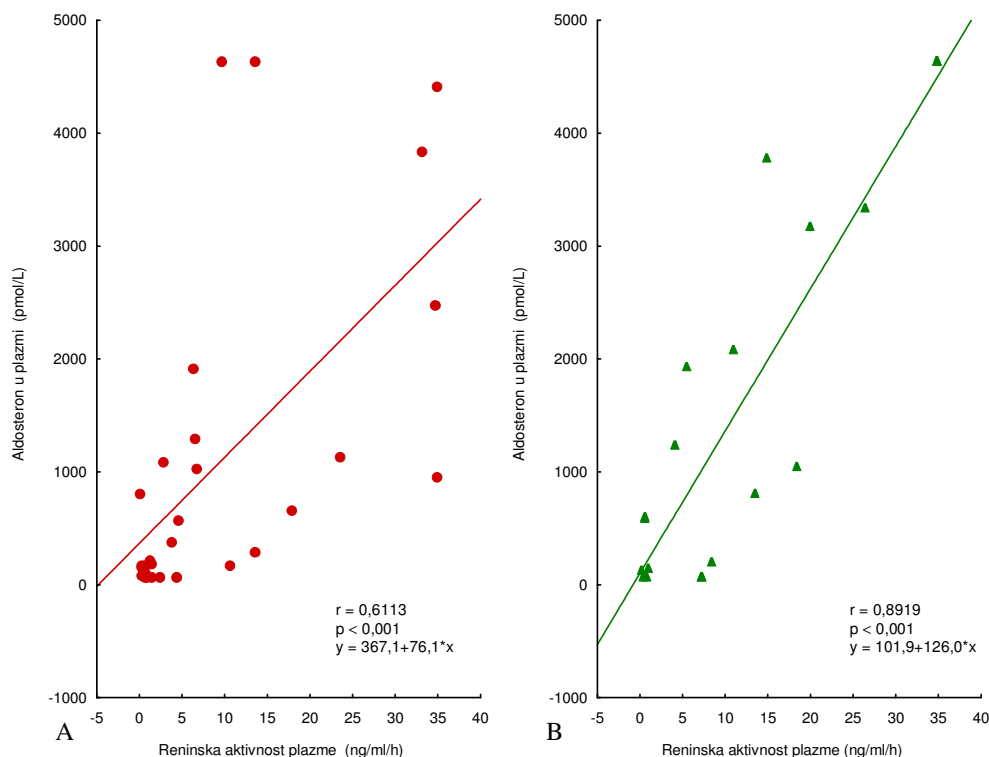
Slika 7.6–8. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona.

Pravci regresije predstavljaju kontrolna mjerenja u šestom satu prvog dana studije za skupine: (A) mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i (B) kretanje-paracenteza/furosemid (zeleni boja). Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednačbe pravca regresije (y).



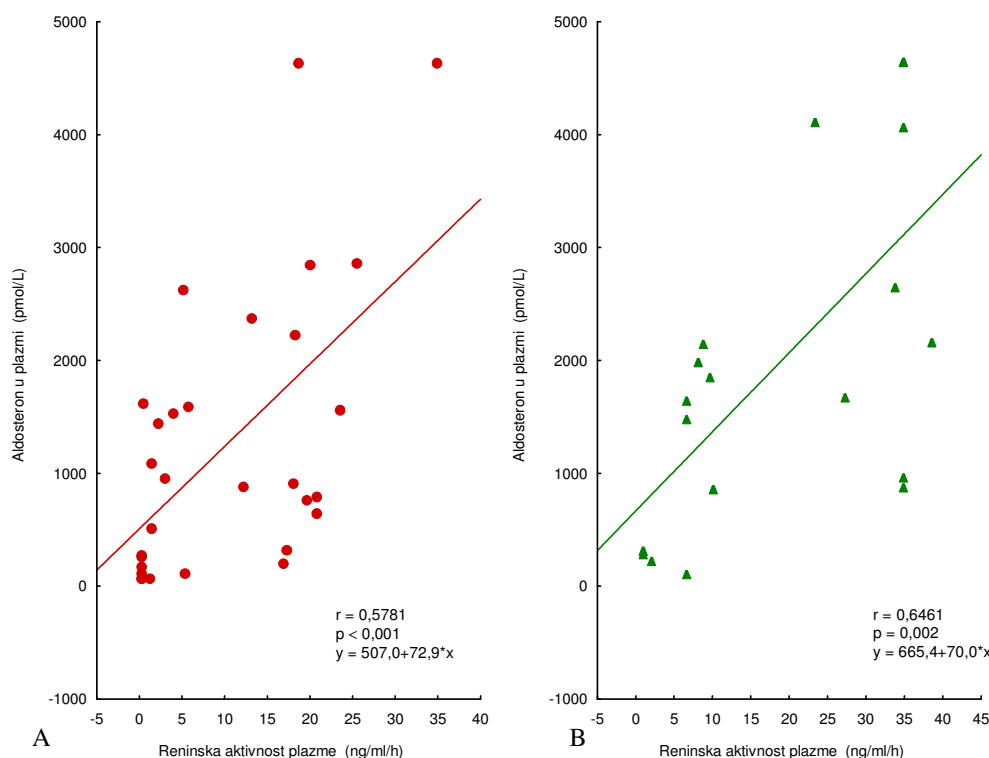
Slika 7.6–9. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona.

Pravci regresije predstavljaju kontrolna mjerenja drugog dana studije za skupine: (A) mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i (B) kretanje-paracenteza/furosemid (zeleni boja). Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednačbe pravca regresije (y).



Slika 7.6–10. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona.

Pravci regresije predstavljaju kontrolna mjerenja trećeg dana studije za skupine: (A) mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i (B) kretanje-paracenteza/furosemid (zeleni boja). Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednačbe pravca regresije (y).



Slika 7.6–11. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona.

Pravci regresije predstavljaju kontrolna mjerenja šestog dana studije za skupine: (A) mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i (B) kretanje-paracenteza/furosemid (zeleni boja). Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednačbe pravca regresije (y).

7.6.3. Povezanost između aktivnosti neurohumoralnog sustava i glomerularne filtracije

Usporedba vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid pokazala je statistički značajno niže vrijednosti u kontrolnim mjerenjima u šestom satu prvog dana studije ($p < 0,001$), trećeg ($p < 0,001$) i šestog ($p < 0,001$) dana studije za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid. Utvrđen je statistički značajan pad vrijednosti klirensa kreatinina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid šestog dana studije ($p = 0,005$). Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u bazalnim i kontrolnim mjerenjima vrijednosti volumena urina, osmolalnog klirensa i klirensa čiste vode, Tablica 7.6-3.

Tablica 7.6–3. Srednji arterijski tlak i laboratorijski pokazatelji bubrežne funkcije tijekom studije.

Skupina	Mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina	Kretanje-paracenteza/furosemid	p
Broj bolesnika	(n=30)	(n=20)	
	SV \pm SD*	SV \pm SD	Anova
	Min / Med / Max	Min / Med / Max	
Prvi dan			
Srednji arterijski tlak (MAP) 0 sati*	103,22 \pm 13,21	96,08 \pm 10,06	
mmHg	70,00 105,00 123,33	95,83 81,66 120,00	0,562
Srednji arterijski tlak (MAP) 6 sati*	97,11 \pm 11,37	80,50 \pm 10,49	
mmHg	63,33 96,66 113,33	70,00 77,50 113,33	< 0,001
Volumen urina (V _U)	0,54 \pm 0,32	0,56 \pm 0,16	
ml/min	0,21 0,52 1,81	0,31 0,54 0,87	0,856
Klirens kreatinina (KK)**	75,26 \pm 24,05	69,06 \pm 27,22	
ml/min	18,00 78,40 133,00	15,30 62,55 126,00	0,401
Osmolalni klirens (C _{OSM})***	0,97 \pm 0,53	0,98 \pm 0,61	
ml/min	0,30 0,91 2,90	0,26 0,90 2,46	0,968
Klirens čiste vode (C _{H2O})****	-0,43 \pm 0,40	-0,42 \pm 0,54	
ml/min	-1,37 -0,46 0,51	-1,60 -0,43 0,42	0,963
Treći dan			
Srednji arterijski tlak (MAP)*	94,83 \pm 8,97	78,58 \pm 8,86	
mmHg	65,00 96,66 110,00	70,00 76,66 103,33	< 0,001
Volumen urina (V _U)	0,91 \pm 0,32	1,09 \pm 0,65	
ml/min	0,28 0,94 1,56	0,24 0,90 2,95	0,223
Klirens kreatinina (KK)**	67,62 \pm 27,22	59,13 \pm 30,80	
ml/min	18,80 62,85 131,40	10,80 49,80 119,40	0,310
Osmolalni klirens (C _{OSM})***	1,32 \pm 0,61	1,39 \pm 0,74	
ml/min	0,37 1,26 3,39	0,26 1,42 3,12	0,712
Klirens čiste vode (C _{H2O})****	-0,41 \pm 0,51	-0,31 \pm 0,41	
ml/min	-2,01 -0,37 0,60	-1,10 -0,25 0,36	0,457
Šesti dan			
Srednji arterijski tlak (MAP)*	97,66 \pm 9,53	81,42 \pm 9,35	
mmHg	73,33 96,66 113,33	70,00 80,00 103,33	< 0,001
Volumen urina (V _U)	1,04 \pm 0,41	0,93 \pm 0,42	
ml/min	0,35 1,04 2,12	0,31 0,95 2,01	0,361
Klirens kreatinina (KK)**	64,07 \pm 24,36	44,64 \pm 21,81	
ml/min	20,40 64,30 103,80	18,60 39,00 80,80	0,005
Osmolalni klirens (C _{OSM})***	1,46 \pm 0,55	1,35 \pm 0,80	
ml/min	0,48 1,45 2,50	0,52 1,05 2,85	0,587
Klirens čiste vode (C _{H2O})****	-0,41 \pm 0,45	-0,42 \pm 0,66	
ml/min	-1,29 -0,29 0,28	-1,88 -0,31 0,66	0,921

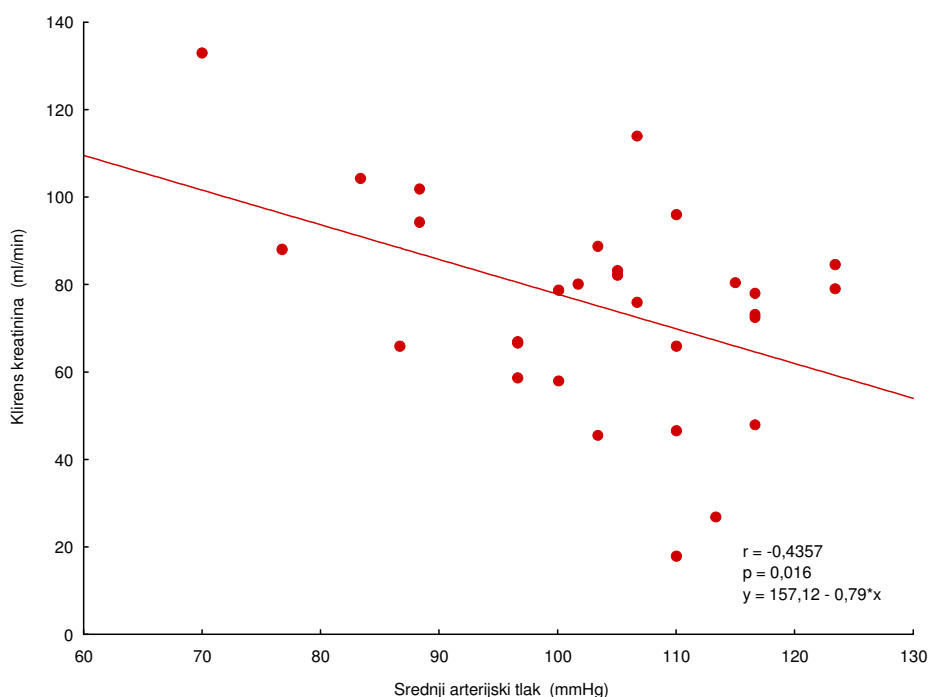
* SV \pm SD - srednja vrijednost \pm standardna devijacija; Min / Med / Max - minimum, medijan, maksimum.

Srednji arterijski tlak.²²⁵ *Klirens kreatinina.^{223,224} ****Osmolalni klirens.²²³ *****Klirens čiste vode.²²³

Vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka, volumena urina, klirensa kreatinina, osmolalnog klirensa i klirensa čiste vode za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid prvog, trećeg i šestog dana studije. Polje osjenčano žutom bojom označava statistički značajnu razliku između skupina u zadanom mjerenju.

Promatrana je povezanost između aktivnosti neurohumoralnog sustava (srednji arterijski tlak, RAP i plazmatska koncentracija aldosterona nasuprot plazmatskoj razini ANP-a kao mogućeg kontraregulatornog hormona RAA sustava) i vrijednosti glomerularne filtracije mjerene klirensom kreatinina i volumenom urina.

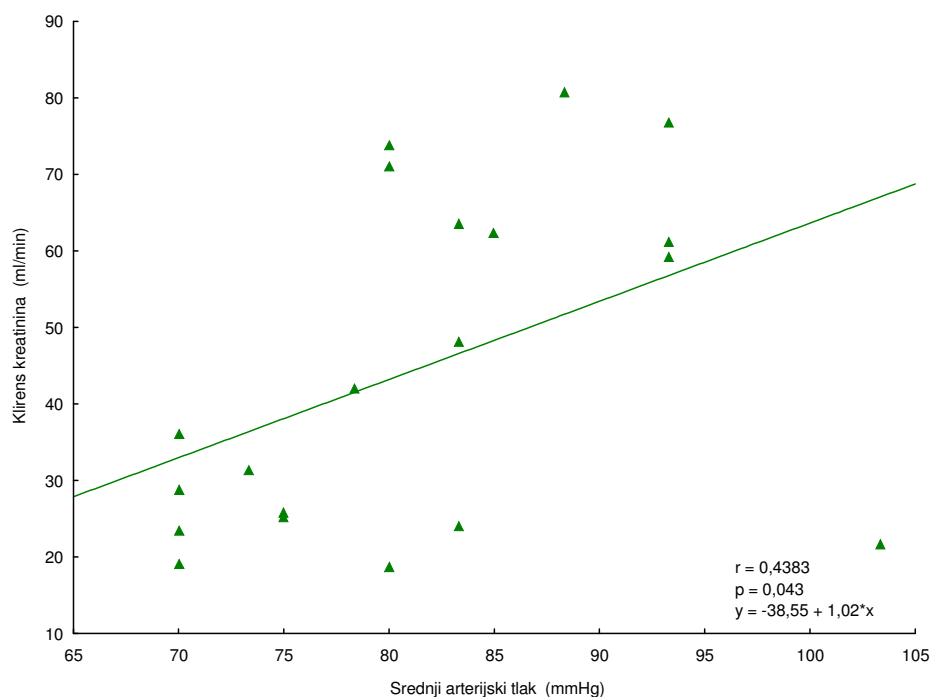
Za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina uočena je statistički značajna obrnuto srazmjerna povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina prvog dana studije ($r=-0,43$; $p=0,016$), Slika 7.6-12. Trećeg i šestog dana studije povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina postala je upravo srazmjerna, ali statistički nesigifikantna (p je bio nesigifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).



Slika 7.6-12. Povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina.

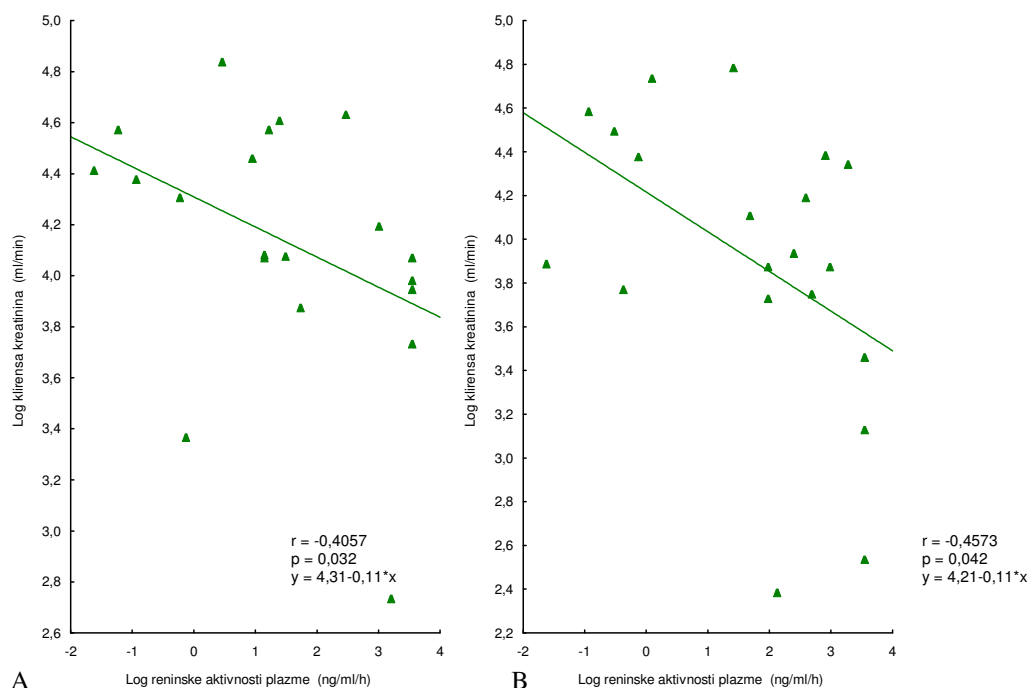
Pravac regresije predstavlja mjerenje prvog dana studije. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednačba pravca regresije (y).

Za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid uočena je upravo srazmjerna, ali statistički nesigifikantna povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina u bazalnom mjerenju prvog dana i kontrolnom mjerenju trećeg dana studije (p je bio nesigifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji). Statistički značajna povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina uočena je šestog dana studije ($r=0,43$; $p=0,043$), Slika 7.6-13.



Slika 7.6–13. Povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid. Pravac regresije predstavlja kontrolno mjerenje šestog dana studije. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednadžba pravca regresije (y).

Analizom povezanosti RAP i klirensa kreatinina statistički značajna povezanost uočena je za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid bazalnim mjerenjem prvog dana studije ($r=-0,40$; $p=0,032$) i kontrolnim mjerenjem trećeg dana studije ($r=-0,46$; $p=0,042$). Te su obrnuto srazmjerne povezanosti prikazane na Slici 7.6-14. u logaritamsko-logaritamskoj skali.



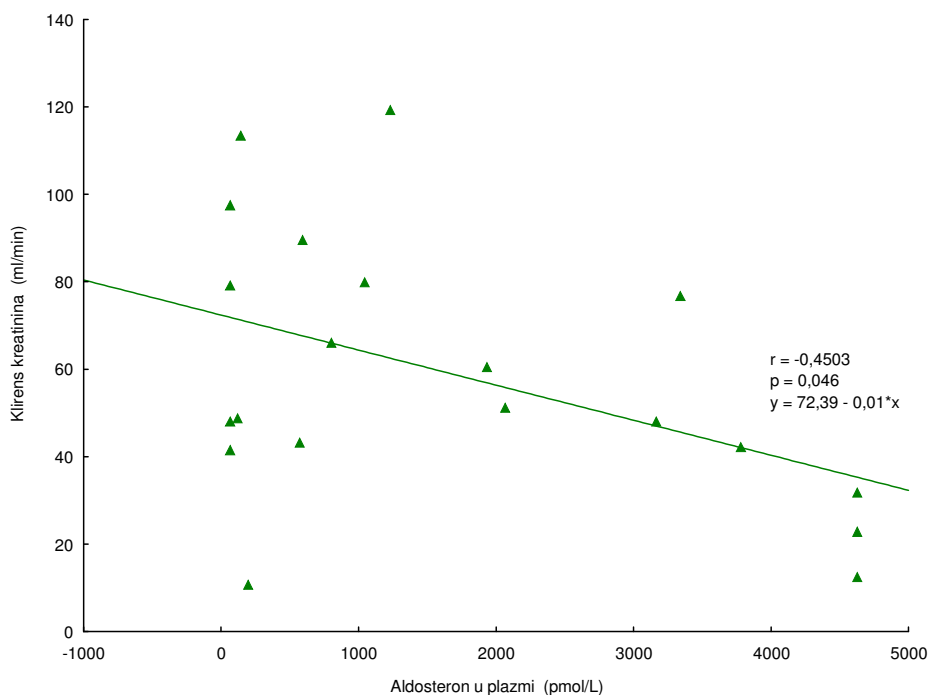
Slika 7.6–14. Povezanost između RAP i klirensa kreatinina.

Pravci regresije predstavljaju bazalno mjerenje prvog dana studije (A) i kontrolno mjerenje trećeg dana studije (B) u logaritamsko-logaritamskoj korelaciji za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid. Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednadžbe pravca regresije (y).

Promatrana povezanost RAP i klirensa kreatina za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina bila je obrnuto srazmjerna, ali statistički ne signifikantna u bazalnim i kontrolnim mjerenjima (p je bio nesignifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

Promatrana povezanost plazmatske koncentracije aldosterona i klirensa kreatina za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina bila je obrnuto srazmjerna, ali statistički ne signifikantna u bazalnim i kontrolnim mjerenjima (p je bio nesignifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

Promatrana povezanost plazmatske koncentracije aldosterona i klirensa kreatina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid bila je obrnuto srazmjerna u bazalnim i kontrolnim mjerenjima. Statistički značajna povezanost uočena je kontrolnim mjerenjem trećeg dana studije ($r = -0,45$; $p = 0,046$), Slika 7.6-15.

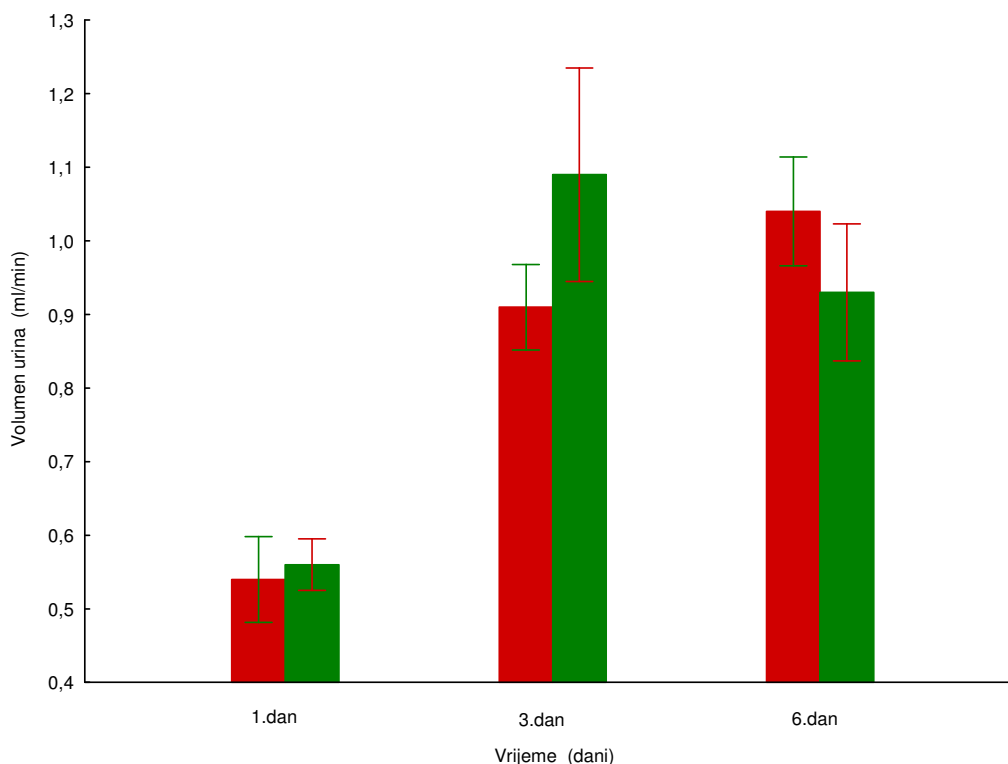


Slika 7.6–15. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i klirensa kreatinina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid.

Pravac regresije predstavlja kontrolno mjerenje trećeg dana studije. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednačba pravca regresije (y).

Iako je promatrana povezanost između ANP-a i klirensa kreatinina bila upravo srazmjerna u bazalnim i kontrolnim mjerenjima za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid, nije bila statistički značajna (p je bio nesignifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

Usporedba vrijednosti volumena urina za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid (Tablica 7.6-3) pokazala je statistički nesignifikantno višu vrijednost u skupini kretanje-paracenteza/furosemid za kontrolno mjerenje trećeg dana studije, Slika 7.6-16.

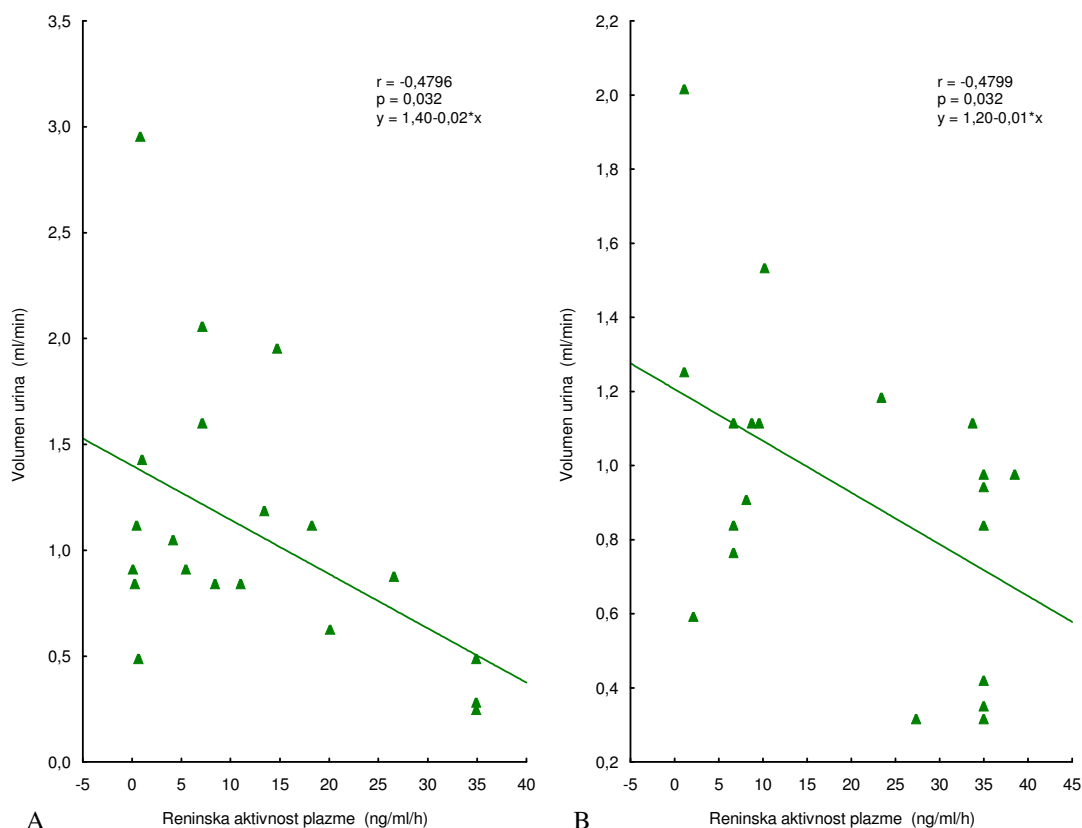


Slika 7.6–16. Volumen urina tijekom studije.

Srednje vrijednosti volumena urina prikazane su stupcem za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i kretanje-paracenteza/furosemid (zelena boja). U svakom stupcu smješten je pravac koji uključuje raspon vrijednosti standardne pogreške.

Promatrana povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i volumena urina bila je upravo srazmjerna u bazalnim i kontrolnim mjerenjima za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid, ali bez statističke značajnosti (p je bio nesignifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

Statistički značajna povezanost registrirana je prilikom analiziranja veze između RAP i volumena urina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid kontrolnim mjerenjima trećeg ($r=-0,47$; $p=0,032$) i šestog dana studije ($r=-0,47$; $p=0,032$), Slika 7.6-17.

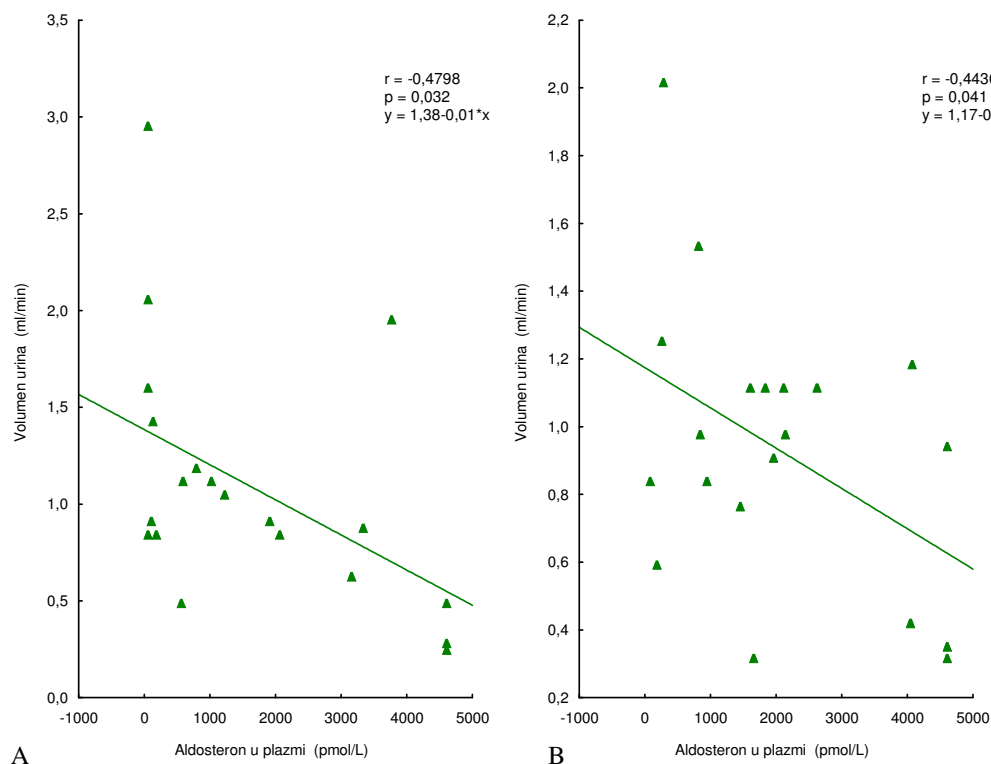


Slika 7.6–17. Povezanost između RAP i volumena urina.

Pravci regresije predstavljaju kontrolna mjerenja trećeg (A) i šestog dana studije (B) za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid. Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednadžbe pravca regresije (y).

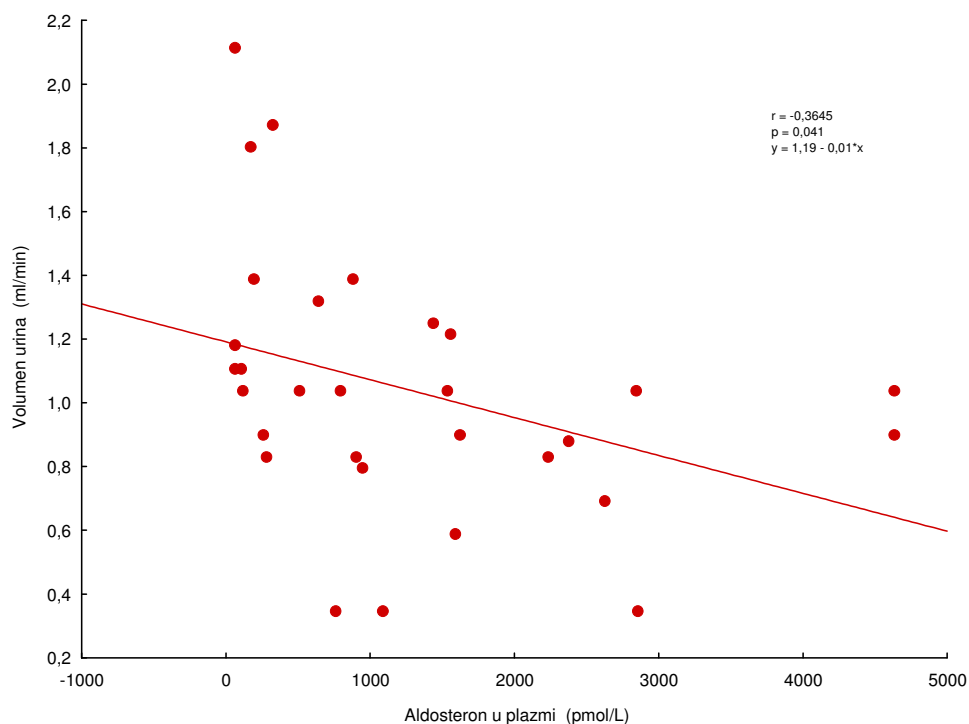
Ista statistički značajna povezanost registrirana je i prilikom analiziranja veze između plazmatske koncentracije aldosterona i volumena urina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid kontrolnim mjerenjima trećeg ($r = -0,47$; $p = 0,032$) i šestog dana studije ($r = -0,44$; $p = 0,041$), Slika 7.6-18, te za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina šestog dana studije ($r = -0,36$; $p = 0,041$), Slika 7.6-19.

Analiza povezanosti plazmatske razine ANP-a i volumena urina nije pokazala statističke značajnosti u bazalnim i kontrolnim mjerenjima za obje skupine bolesnika (p je bio nesigifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).



Slika 7.6–18. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i volumena urina.

Pravci regresije predstavljaju kontrolna mjerenja trećeg (A) i šestog dana studije (B) za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid. Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednadžbe pravca regresije (y).

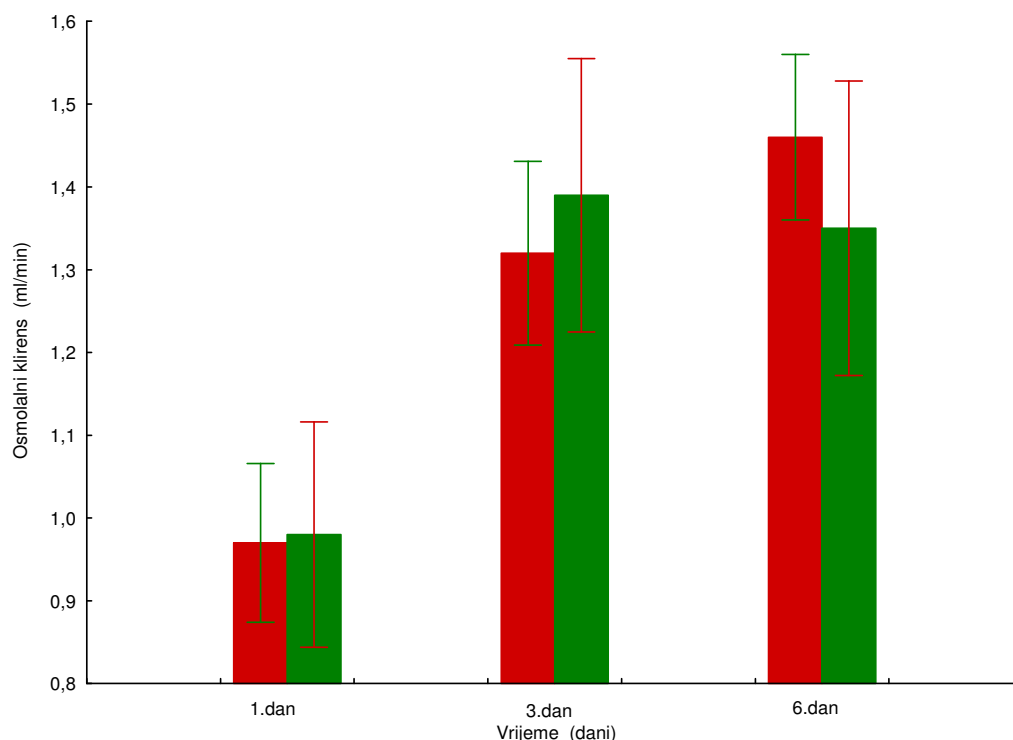


Slika 7.6–19. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i volumena urina za skupinu mirovanje-paracenteza/albumin/plazma/želatina.

Pravac regresije predstavlja kontrolno mjerenje šestog dana studije. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednadžba pravca regresije (y).

7.6.4. Povezanost između aktivnosti neurohumoralnog sustava i prometa vode bubrežima

Nisu registrirane statistički značajne razlike u osmolalnom klirensu i klirensu čiste vode bazalnim i kontrolnim mjerenjima između skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza-furosemid, Tablica 7.6-3. Trećeg dana studije registriran je statistički nesignifikantan porast osmolalnog klirensa za skupinu kretanje-paracenteza-furosemid ($p=0,712$), Slika 7.6-20. Tuckeyeva post hoc analiza pokazala je da je registriran porast vezan uz kontrolne vrijednosti podskupine kretanje-furosemid.

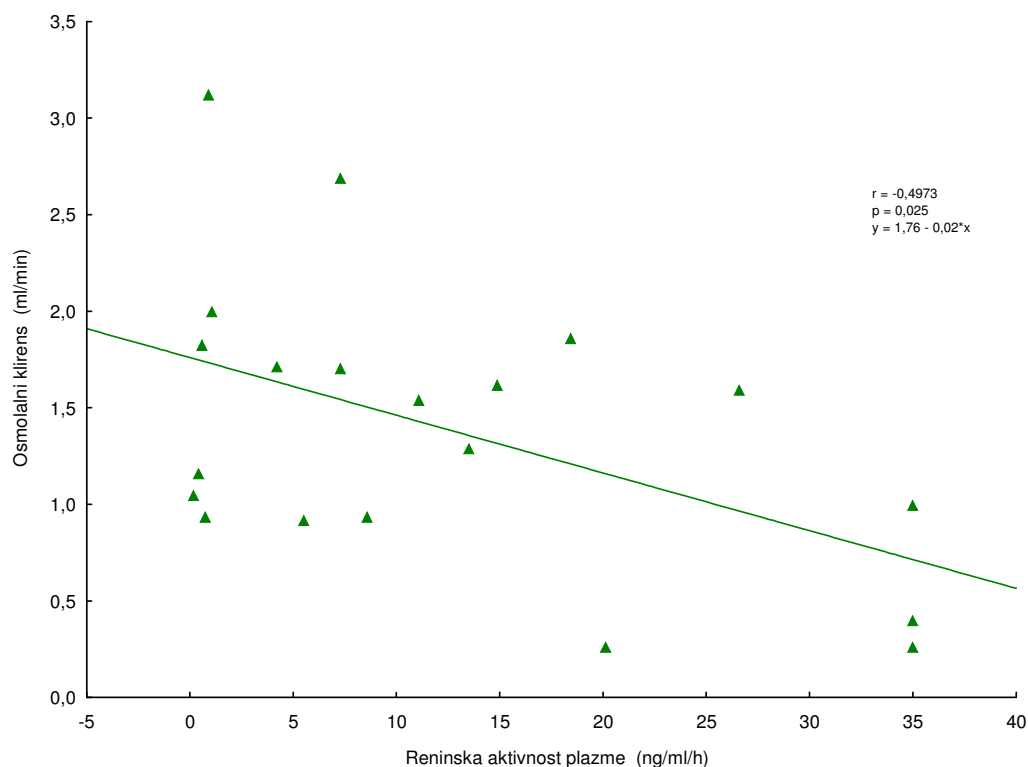


Slika 7.6–20. Osmolalni klirens tijekom studije.

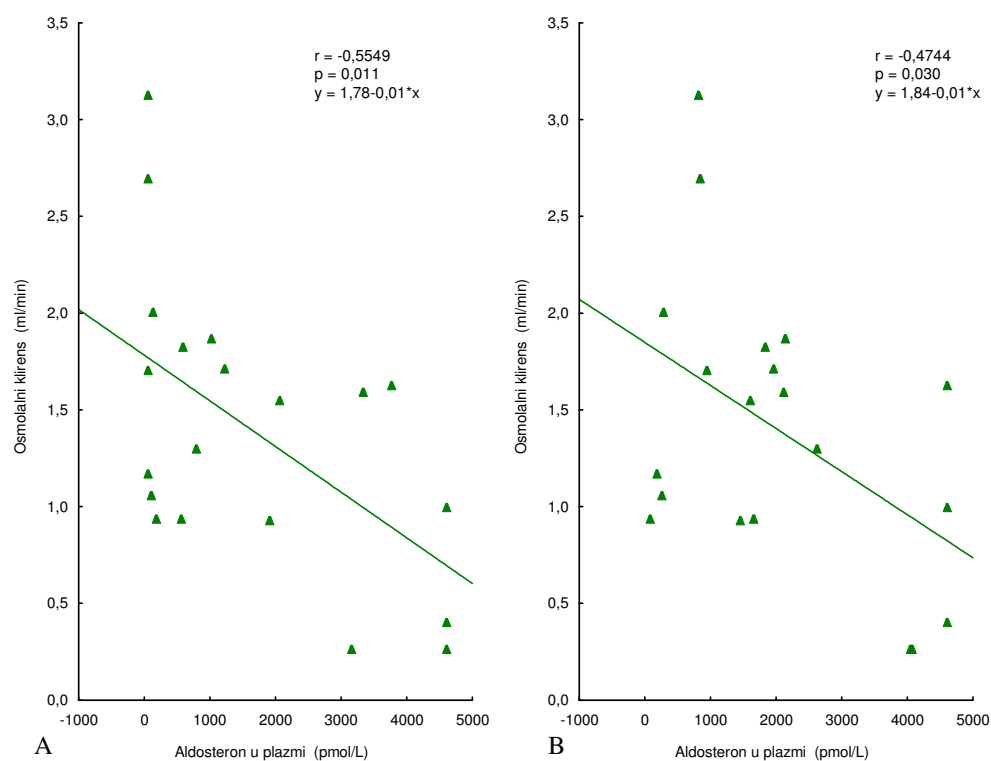
Srednje vrijednosti osmolalnog klirensa prikazane su stupcem za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i kretanje-paracenteza/furosemid (zelena boja). U svakom stupcu smješten je pravac koji uključuje raspon vrijednosti standardne pogreške.

Promatrana povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i osmolalnog klirensa bila je upravo srazmjerna u bazalnim i kontrolnim mjerenjima za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid, ali bez statističke značajnosti (p je bio nesignifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

Statistički značajna obrnuto srazmjerna povezanost registrirana je prilikom analiziranja veze između RAP i osmolalnog klirensa za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid kontrolnim mjerenjem trećeg dana studije ($r=-0,49$; $p=0,025$), Slika 7.6-21.



Slika 7.6–21. Povezanost između RAP i osmolalnog klirensa za skupinu kretanje-paracenteza/fursemid. Pravac regresije predstavlja kontrolno mjerenje trećeg dana studije. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednadžba pravca regresije (y).

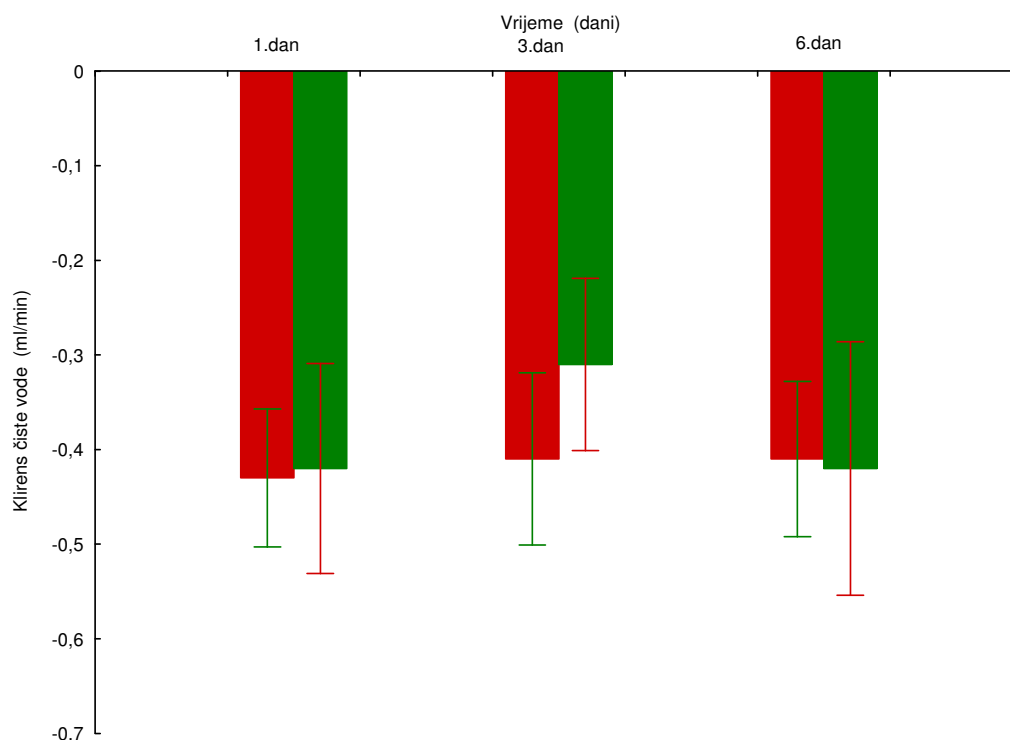


Slika 7.6–22. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i osmolalnog klirensa. Pravci regresije predstavljaju kontrolna mjerenja trećeg (A) i šestog dana studije (B) za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid. Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednadžbe pravca regresije (y).

Statistički značajna povezanost registrirana je i prilikom analiziranja veze između plazmatske koncentracije aldosterona i osmolalnog klirensa za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid kontrolnim mjerenjima trećeg ($r=-0,55$; $p=0,011$) i šestog dana studije ($r=-0,47$; $p=0,030$), Slika 7.6-22.

Analiza povezanosti plazmatske razine ANP-a i osmolalnog klirensa nije pokazala statističke značajnosti bazalnim i kontrolnim mjerenjima za obje skupine bolesnika (p je bio nesignifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

Bazalnim i kontrolnim mjerenjima klirensa čiste vode registrirane su trajno negativne vrijednosti (negativan klirens čiste vode) bez obzira na primijenjen protokol liječenja, Slika 7.6-23. Među skupinama nije bilo statistički značajne razlike u klirensu čiste vode tijekom studije.



Slika 7.6–23. Klirens čiste vode tijekom studije.

Srednje vrijednosti klirensa čiste vode prikazane su stupcem za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (crvena boja) i kretanje-paracenteza/furosemid (zelena boja). U svakom stupcu smješten je pravac koji uključuje raspon vrijednosti standardne pogreške.

Analiza povezanosti klirensa čiste vode s bazalnim i kontrolnim vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka, RAP-a, plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a pokazala je obrnuto srazmjernu, statistički nesignifikantnu povezanost za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid (p je bio nesignifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

7.6.5. Povezanost između volumena urina i prometa natrija i kalija bubrežima

Ispitana je statistička značajnost razlika srednjih vrijednosti bazalnih i kontrolnih mjerenja količine filtriranog natrija (F_{Na}) i kalija (F_K), te natrija (U_{NaV}) i kalija (U_{KV}) izlučenog urinom trećeg i šestog dana studije za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid, Tablica 7.6-4.

Tablica 7.6-4. Vrijednosti glomerulima filtriranog i urinom izlučenog natrija i kalija.

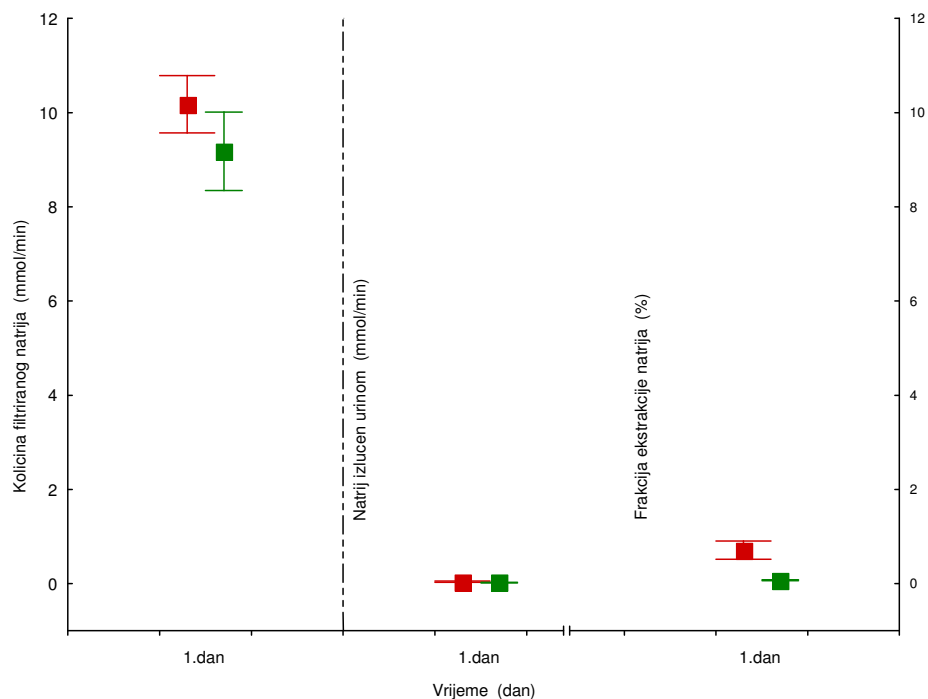
Skupina	Mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina	Kretanje-paracenteza/furosemid	p
Broj bolesnika	(n=30)	(n=20)	
	SV \pm SD*	SV \pm SD	Anova
	Min / Med / Max	Min / Med / Max	
Prvi dan			
Količina filtriranog natrija (F_{Na})*	10,18 \pm 3,34	9,18 \pm 3,72	
mmol/min	2,38 10,43 17,56	2,11 8,19 17,14	0,327
Količina filtriranog kalija (F_K)**	0,30 \pm 0,10	0,27 \pm 0,12	
mmol/min	0,07 0,29 0,49	0,07 0,26 0,53	0,459
Natrij izlučen urinom (U_{NaV} ***)	0,04 \pm 0,06	0,02 \pm 0,02	
mmol/min	0,01 0,03 0,32	0,01 0,02 0,08	0,113
Kalij izlučen urinom (U_{KV} ****)	0,02 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01	
mmol/min	0,01 0,02 0,06	0,01 0,02 0,05	0,893
Treći dan			
Količina filtriranog natrija (F_{Na})*	9,25 \pm 3,80	8,07 \pm 4,34	
mmol/min	2,58 8,67 18,26	1,46 6,99 16,48	0,314
Količina filtriranog kalija (F_K)**	0,28 \pm 0,11	0,27 \pm 0,14	
mmol/min	0,09 0,27 0,51	0,04 0,23 0,50	0,733
Natrij izlučen urinom (U_{NaV} ***)	0,08 \pm 0,06	0,11 \pm 0,09	
mmol/min	0,01 0,07 0,19	0,01 0,10 0,28	0,238
Kalij izlučen urinom (U_{KV} ****)	0,02 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01	
mmol/min	0,01 0,02 0,05	0,01 0,02 0,04	0,745
Šesti dan			
Količina filtriranog natrija (F_{Na})*	8,72 \pm 3,37	5,97 \pm 3,02	
mmol/min	2,65 8,57 14,64	2,42 5,32 10,83	0,005
Količina filtriranog kalija (F_K)**	0,29 \pm 0,12	0,20 \pm 0,09	
mmol/min	0,09 0,32 0,49	0,06 0,19 0,37	0,004
Natrij izlučen urinom (U_{NaV} ***)	5,38 \pm 3,57	3,30 \pm 2,78	
mmol/min	0,65 4,30 12,42	0,22 2,28 9,45	0,032
Kalij izlučen urinom (U_{KV} ****)	1,82 \pm 1,38	1,45 \pm 1,12	
mmol/min	0,20 1,29 5,70	0,20 1,01 4,09	0,321

* SV \pm SD - srednja vrijednost \pm standardna devijacija; Min / Med / Max - minimum, medijan, maksimum.

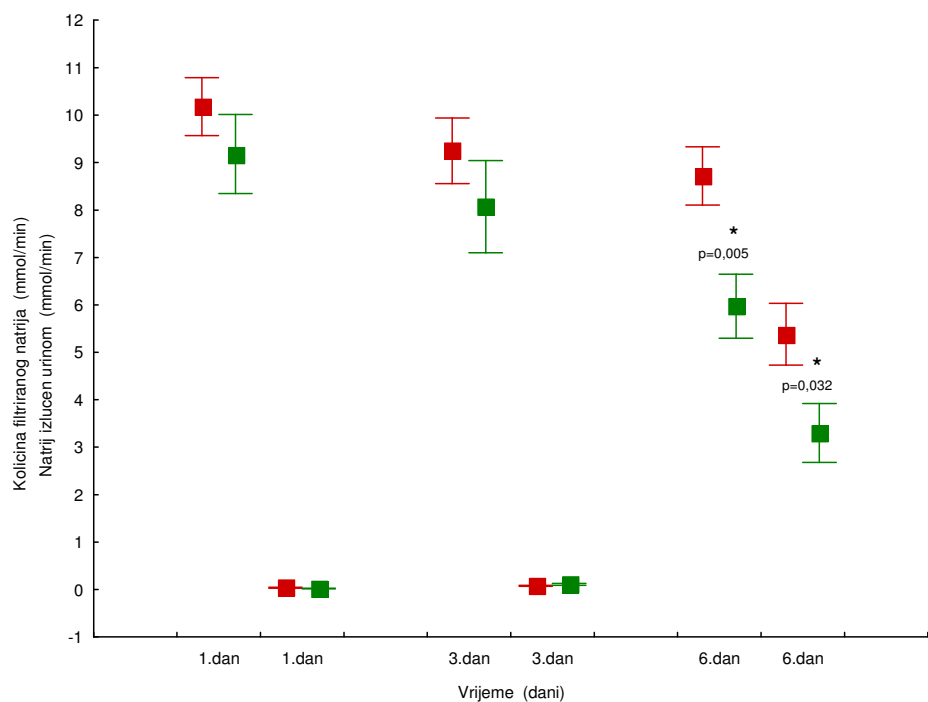
* Količina filtriranog natrija.²²⁷ ** Količina filtriranog kalija.²²⁷ ***Natrij izlučen urinom.²²⁷ ****Kalij izlučen urinom.²²⁷

Polje osjenčano žutom bojom označava statistički značajnu razliku među skupinama u zadanom mjerenju.

Nije bilo statistički značajne razlike između skupina u bazalnim (Slika 7.6-24) i kontrolnim mjerenjima trećeg dana studije količine filtriranog natrija, natrija izlučenog urinom i frakcije ekstrakcije natrij. Šestog dana studije zabilježene su statistički značajno više vrijednosti količine filtriranog natrija ($p=0,005$) i natrija izlučenog urinom ($p=0,032$) u skupini mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina, Slika 7.6-25.



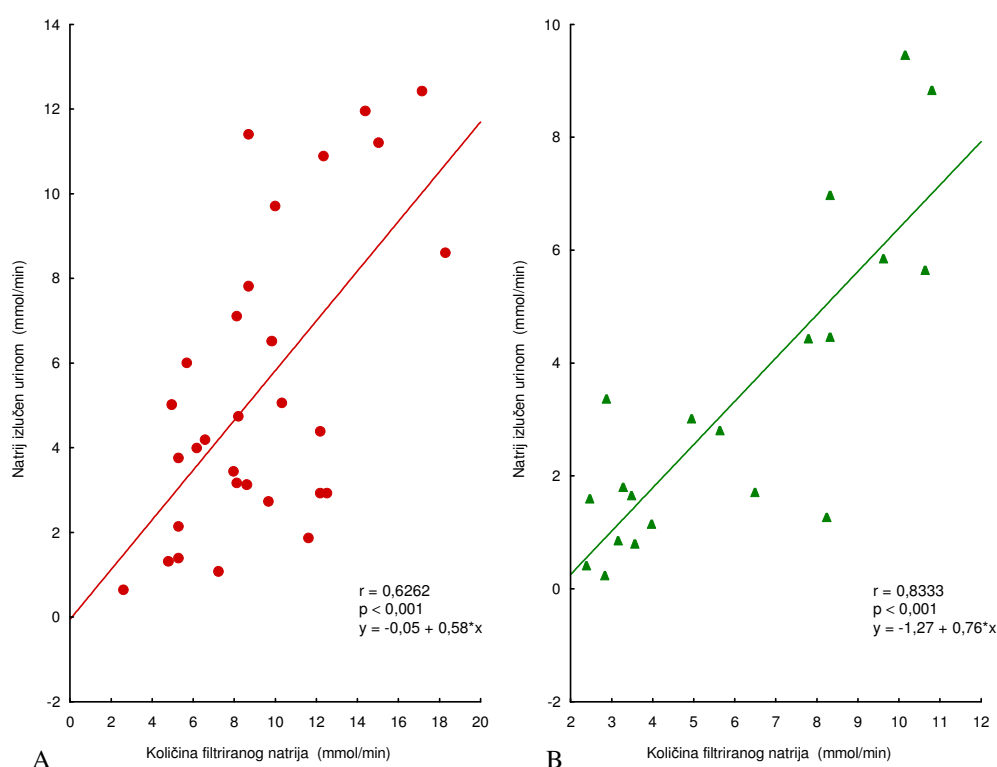
Slika 7.6-24. Bazalne vrijednosti količine filtriranog natrija, natrija izlučenog urinom i frakcije ekstrakcije natrija prvog dana studije. Crvenom bojom je prikazana skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina, zelenom bojom je prikazana skupina kretanje-paracenteza/furosemid. Kvadrat predstavlja srednju vrijednost, a uspravni pravci raspon vrijednosti standardne pogreške.



Slika 7.6-25. Količina filtriranog natrija i natrij izlučen urinom prvog, trećeg i šestog dana studije. Crvena boja je skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina, zelena boja je skupina kretanje-paracenteza/furosemid. Kvadrat predstavlja srednju vrijednost, a uspravni pravci raspon vrijednosti standardne pogreške. Simbol * predstavlja statistički značajnu razliku između skupina u zadanom mjerenju.

Promatrana povezanost između količine filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom bila je upravo srazmjerna u bazalnim i kontrolnim mjerenjima trećeg dana studije za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid, ali bez statističke značajnosti (p je bio nesignifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

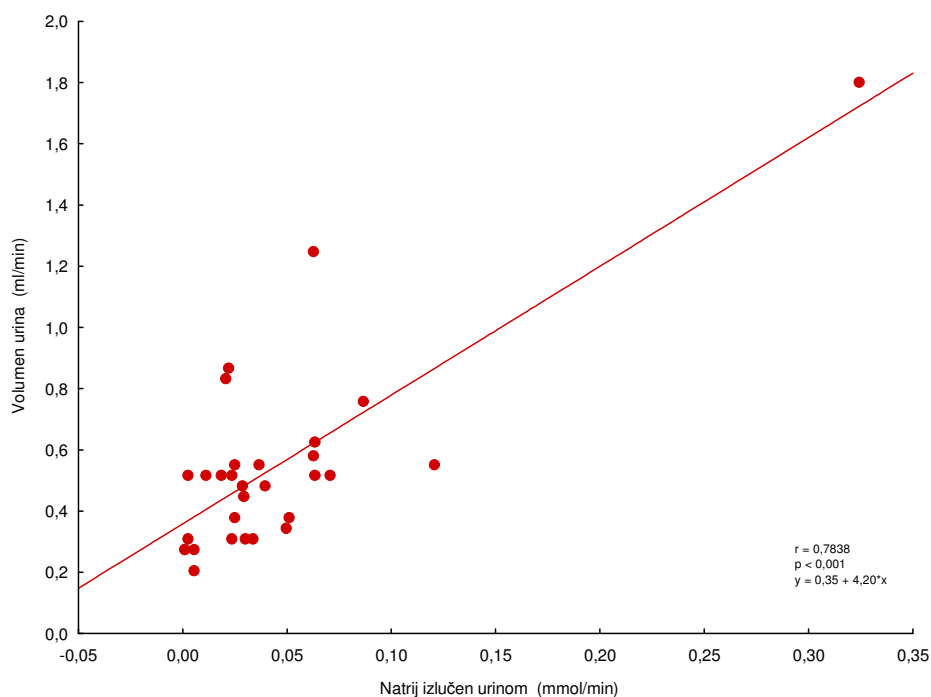
Statistički značajna povezanost registrirana je prilikom analiziranja veze između količine filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom kontrolnim mjerenjima šestog dana studije za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (A) ($r=0,62$; $p<0,001$) i skupinu kretanje-paracenteza/furosemid (B) ($r=0,83$; $p<0,001$), Slika 7.6-26.



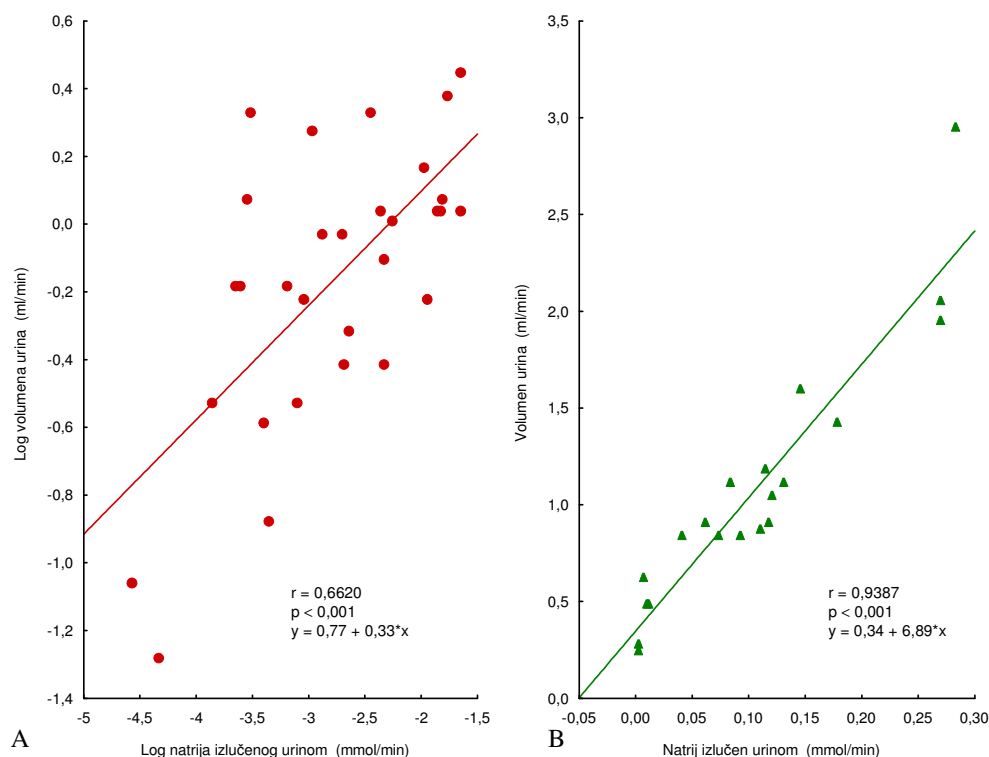
Slika 7.6–26. Povezanost između količine filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom.

Pravci regresije predstavljaju kontrolna mjerenja šestog dana studije za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (A) i kretanje-paracenteza/furosemid (B). Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednadžbe pravca regresije (y).

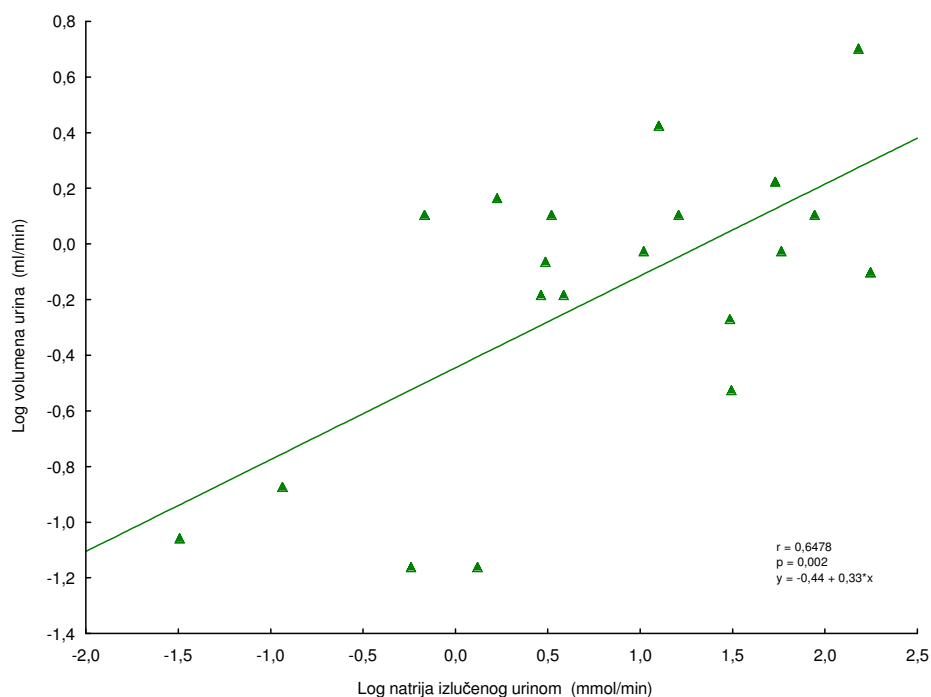
Promatrana povezanost između natrija izlučenog urinom i volumena urina bila je upravo srazmjerna za obje skupine bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom studije. Statistički značajna povezanost zamijećena je prilikom proučavanja veze između natrija izlučenog urinom i volumena urina bazalnim mjerenjem za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin / plazma / želatina ($r=0,78$; $p<0,001$), Slika 7.6-27, za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($r=0,66$; $p<0,001$) i kretanje-paracenteza/furosemid ($r=0,93$; $p<0,001$), kontrolnim mjerenjima trećeg dana studije, Slika 7.6-28 i za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid šestog dana studije ($r=0,64$; $p=0,002$), Slika 7.6-29.



Slika 7.6–27. Povezanost između natrija izlučenog urinom i volumena urina za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina. Pravac regresije predstavlja mjerenje prvog dana studije. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednadžba pravca regresije (y).



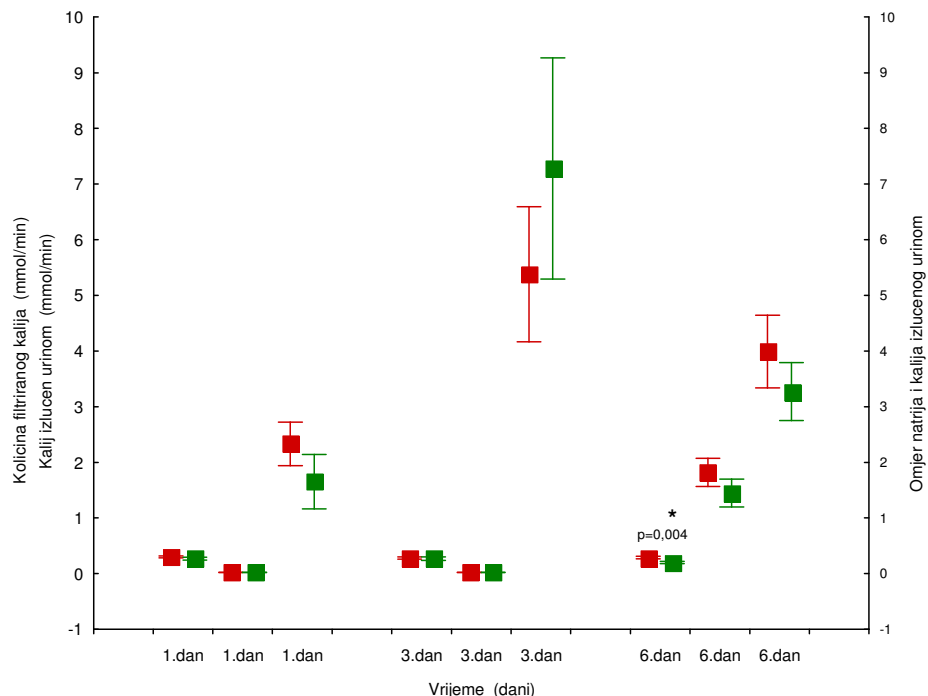
Slika 7.6–28. Povezanost između natrija izlučenog urinom i volumena urina. Pravci regresije predstavljaju kontrolna mjerenja trećeg dana studije za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina (A) u logaritamsko-logaritamskoj korelaciji i kretanje-paracenteza/furosemid (B) u linerano-linearnoj korelaciji. Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednadžbe pravca regresije (y).



Slika 7.6–29. Povezanost između natrija izlučenog urinom i volumena urina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid.

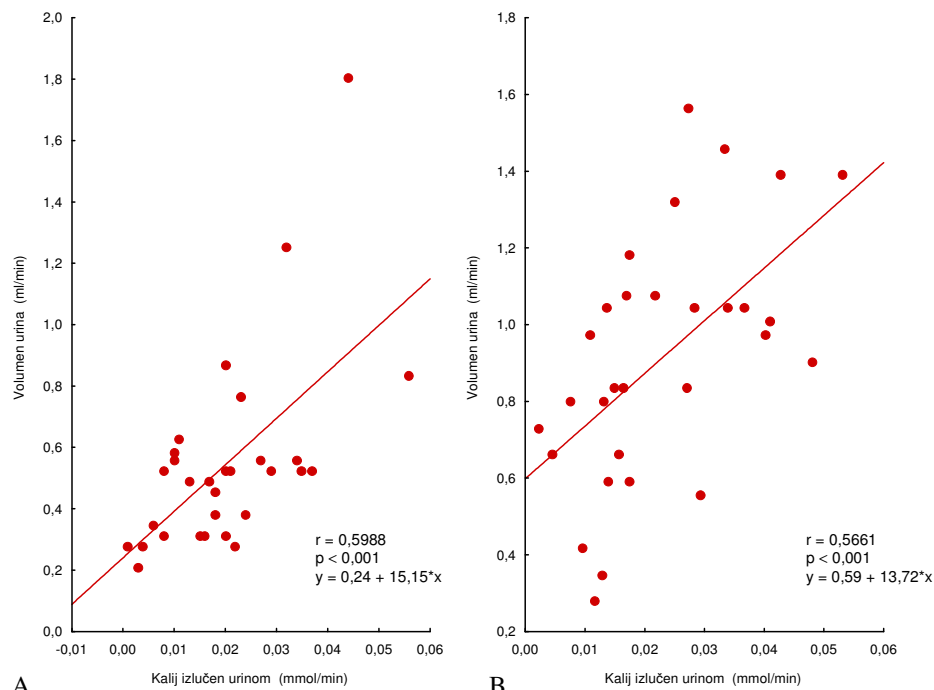
Pravac regresije predstavlja kontrolno mjerenje šestog dana studije u logaritamsko-logaritamskoj korelaciji. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednačba pravca regresije (y).

Analizirajući razlike srednjih vrijednosti količine filtriranog kalija, kalija izlučenog urinom i omjera natrija i kalija izlučenog urinom za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid registrirali smo statistički značajno nižu vrijednost količine filtriranog kalija za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid šestog dana studije ($p=0,004$), Slika 7.6-30.



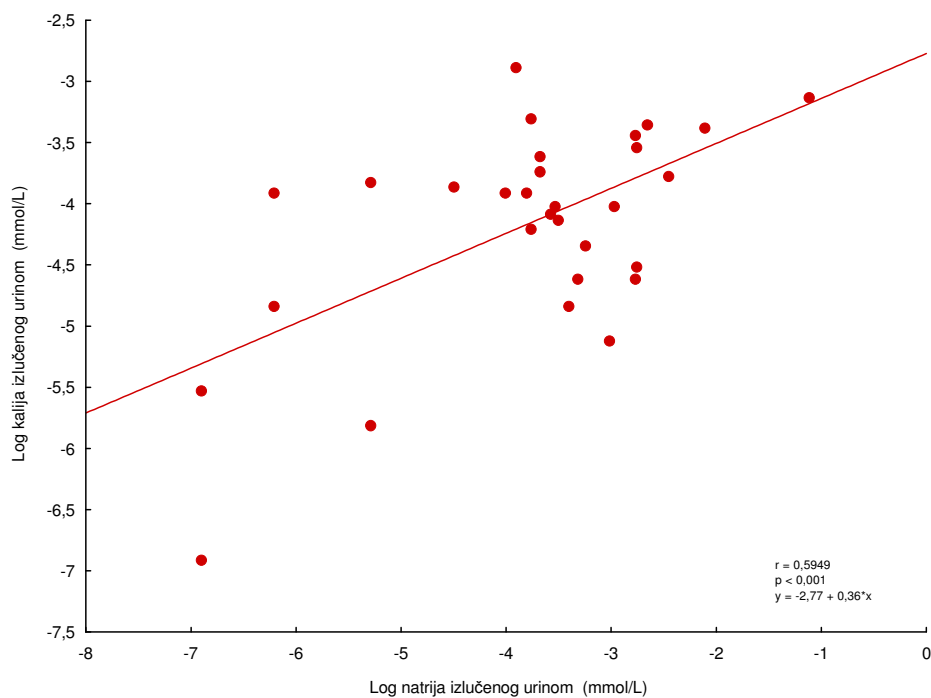
Slika 7.6–30. Količina filtriranog kalija, kalij izlučen urinom i omjer natrija i kalija izlučenog urinom prvog, trećeg i šestog dana studije.

Crvena boja-skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina, zelena boja-kretanje-paracenteza-furosemid. Kvadrat predstavlja srednju vrijednost, a uspravni pravci raspon vrijednosti standardne pogreške. Simbol * predstavlja statistički značajnu razliku između skupina u zadanom mjerenju ($p < 0,05$).



Slika 7.6–31. Povezanost između kalija izlučenog urinom i volumena urina.

Pravci regresije predstavljaju mjerenja prvog (A) i trećeg (B) dana studije za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina. Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednačbe pravca regresije (y).



Slika 7.6–32. Povezanost između natrija i kalija izlučenog urinom za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina.

Pravac regresije predstavlja mjerenje prvog dana studije u logaritamsko-logaritamskoj korelaciji. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednačba pravca regresije (y).

Promatrana povezanost između kalija izlučenog urinom i volumena urina bila je upravo srazmjerna za obje skupine bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom studije. Statistički značajna povezanost zamijećena je prilikom proučavanja veze između kalija izlučenog urinom i volumena urina mjerenjima prvog ($r=0,59$; $p<0,001$) i trećeg ($r=0,56$; $p<0,001$) dana studije za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina, Slika 7.6-31. Promatrana povezanost između natrija i kalija izlučenog urinom bila je upravo srazmjerna za obje skupine bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom studije. Statistički značajna povezanost zamijećena je prilikom proučavanja veze između natrija i kalija izlučenog urinom mjerenjem prvog dana studije za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($r=0,59$; $p<0,001$), Slika 7.6-32.

7.6.6. Učinak aldosterona na distalni kanalić nefrona

Ispitana je statistička značajnost razlika srednjih vrijednosti bazalnih i kontrolnih mjerenja omjera natrija i kalija izlučenog urinom ($U_{Na}V/U_KV$), frakcije ekstrakcije natrija prvog dana studije (FE_{Na}), učinka aldosterona na distalni kanalić nefrona i doprinosa aldosterona kalijurezi za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid, Tablica 7.6-5. Vidljivo je da nije bilo statistički značajne razlike između skupina za sva tri mjerenja.

Tablica 7.6–5. Učinak aldosterona na distalni kanalić nefrona.

Skupina	Mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina	Kretanje-paracenteza/furosemid	p
Broj bolesnika	(n=30)	(n=20)	
	SV \pm SD*	SV \pm SD	Anova
	Min / Med / Max	Min / Med / Max	
Prvi dan			
Omjer natrija i kalija izlučenog urinom ($U_{Na}V/U_KV$)*	2,33 \pm 2,15	1,65 \pm 2,19	
	0,10 1,65 8,16	0,14 0,79 8,83	0,283
Frakcija ekstrakcije natrija (FE_{Na})**	0,71 \pm 1,06	0,71 \pm 0,57	
%	0,01 0,43 4,50	0,05 0,61 2,01	0,988
Učinak aldosterona na distalni kanalić***	1,26 \pm 1,39	1,95 \pm 3,42	
	0,03 0,59 4,17	0,04 0,45 13,76	0,320
Doprinos aldosterona kalijurezi****	0,42 \pm 0,23	0,52 \pm 0,22	
	0,11 0,38 0,91	0,10 0,56 0,88	0,121
Treći dan			
Omjer natrija i kalija izlučenog urinom ($U_{Na}V/U_KV$)*	5,38 \pm 6,65	7,28 \pm 8,88	
	0,56 3,09 32,91	0,17 5,18 29,84	0,393
Učinak aldosterona na distalni kanalić***	0,48 \pm 0,80	0,31 \pm 0,48	
	0,03 0,20 3,42	0,01 0,12 1,76	0,415
Doprinos aldosterona kalijurezi****	0,27 \pm 0,16	0,30 \pm 0,27	
	0,03 0,25 0,64	0,03 0,16 0,85	0,553
Šesti dan			
Omjer natrija i kalija izlučenog urinom ($U_{Na}V/U_KV$)*	3,99 \pm 3,57	3,27 \pm 2,33	
	0,40 3,21 19,59	0,19 2,90 8,01	0,430
Učinak aldosterona na distalni kanalić***	0,24 \pm 0,30	0,17 \pm 0,22	
	0,02 0,12 1,25	0,01 0,10 0,87	0,380
Doprinos aldosterona kalijurezi****	0,27 \pm 0,14	0,34 \pm 0,24	
	0,05 0,24 0,71	0,11 0,26 0,84	0,162

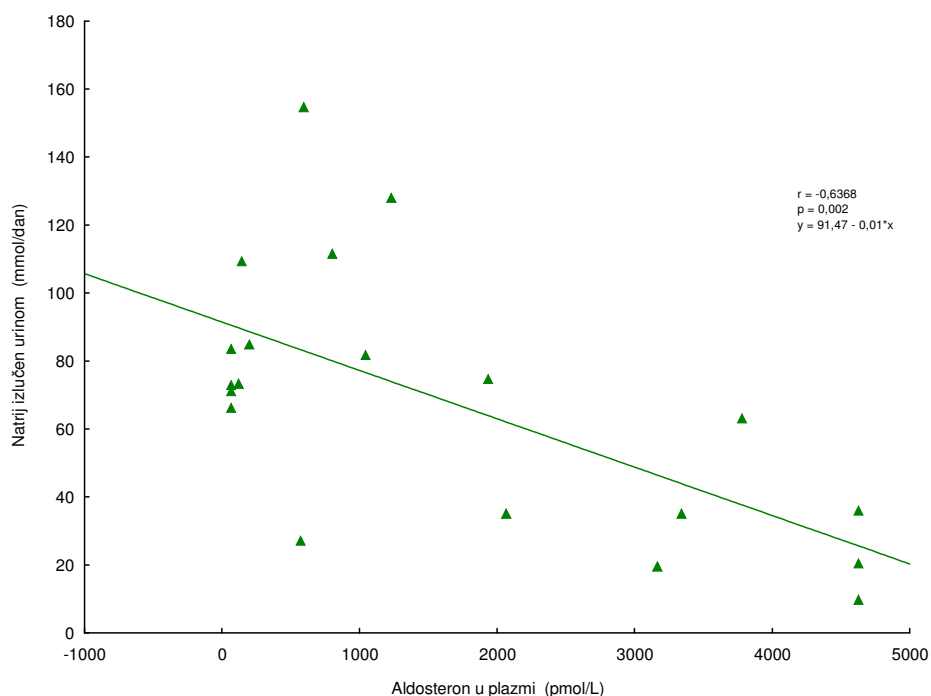
* SV \pm SD - srednja vrijednost \pm standardna devijacija; Min / Med / Max - minimum, medijan, maksimum.

*Omjer natrija i kalija izlučenog urinom.²²⁷ **Frakcija ekstrakcije natrija.²²³

Učinak aldosterona na distalni kanalić.²²⁷ *Doprinos aldosterona kalijurezi.²²⁷

Vrijednosti omjera natrija i kalija izlučenog urinom, frakcije ekstrakcije natrija, učinka aldosterona na distalni kanalić nefrona i doprinosa aldosterona kalijurezi za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid prvog, trećeg i šestog dana studije.

Promatrana povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i natrija izlučenog urinom bila je obrnuto srazmjerna za obje skupine bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom studije. Statistički značajna povezanost zamijećena je prilikom proučavanja veze između plazmatske koncentracije aldosterona i natrija izlučenog urinom kontrolnim mjerenjem šestog dana studije za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($r=-0,63$; $p=0,002$), Slika 7.6-33.

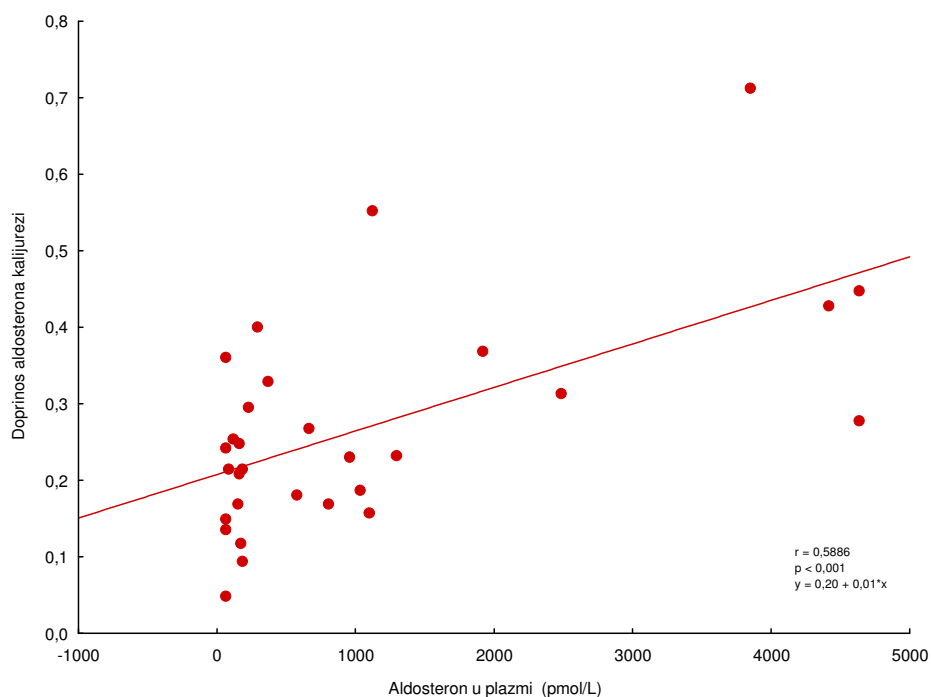


Slika 7.6-33. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i natrija izlučenog urinom za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid.

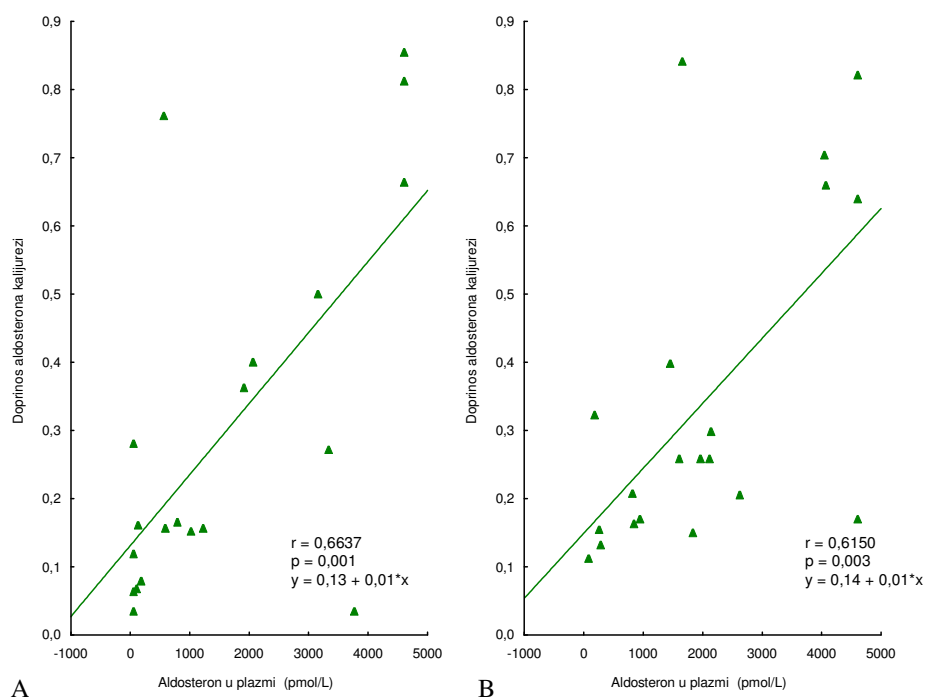
Pravac regresije predstavlja kontrolno mjerenje šestog dana studije. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednadžba pravca regresije (y).

Promatrana povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i kalija izlučenog urinom bila je upravo srazmjerna za obje skupine bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom studije ali bez statističke značajnosti (p je bio nesigifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

Promatrana povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i doprinosa aldosterona kalijurezi je bila upravo srazmjerna za obje skupine u bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom studije. Statistički značajna povezanost zamijećena je prilikom proučavanja veze između plazmatske koncentracije aldosterona i doprinosa aldosterona kalijurezi kontrolnim mjerenjem šestog dana studije za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($r=0,58$; $p<0,001$), Slika 7.6.-34, te skupinu kretanje-paracenteza/furosemid trećeg ($r=0,66$; $p<0,001$) i šestog dana studije ($r=0,61$; $p=0,003$), Slika 7.6-35.



Slika 7.6–34. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i doprinosa aldosterona kalijurezi za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina. Pravac regresije predstavlja kontrolno mjerenje šestog dana studije. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednadžba pravca regresije (y).



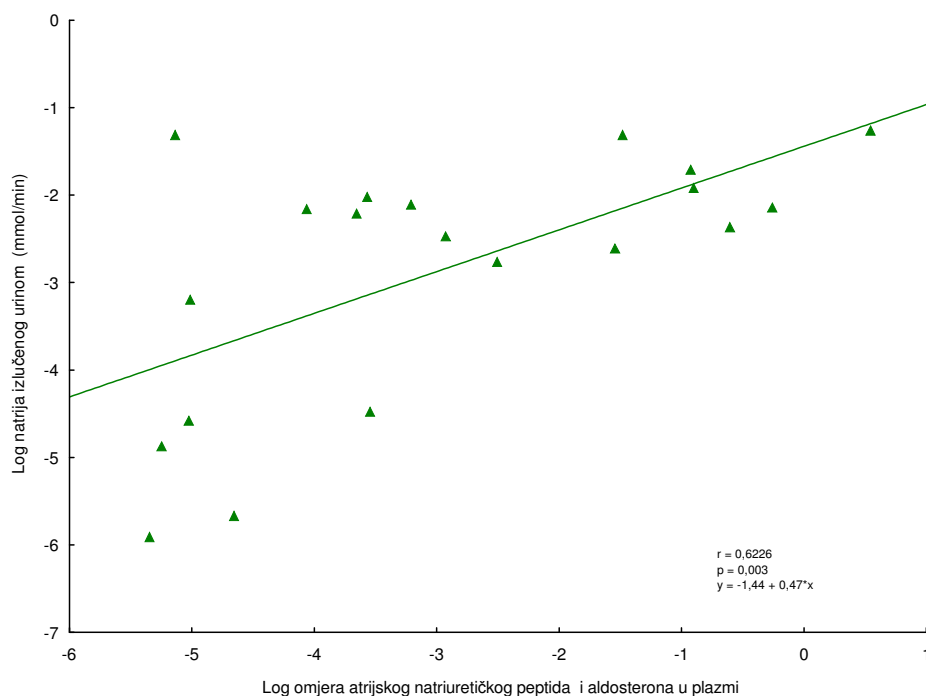
Slika 7.6–35. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i doprinosa aldosterona kalijurezi. Pravci regresije predstavljaju kontrolna mjerenja trećeg (A) i šestog dana studije (B) za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid. Na slikama su naznačeni koeficijenti korelacije (r), statističke značajnosti povezanosti (p) i jednadžbe pravca regresije (y).

7.6.7. Učinak atrijskog natriuretičkog peptida na distalni kanalić nefrona

Usporedba vrijednosti ANP-a u plazmi za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid nije pokazala statistički značajne razlike između skupina tijekom studije. Utvrđena je statistički značajno niža vrijednost omjera ANP-a i aldosterona u plazmi za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid kontrolnim mjerenjem u šestom satu prvog dana studije ($p=0,024$), Tablica 7.6.-2.

Promatrana povezanost između ANP-a u plazmi i natrija izlučenog urinom bila je upravo srazmjerna za obje skupine, ali bez statističke značajnosti u bazalnim i kontrolnim mjerenjima (p je bio nesignifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

Za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid uočena je statistički značajna povezanost između logaritma omjera ANP-a i aldosterona u plazmi i logaritma natrija izlučenog urinom kontrolnim mjerenjem trećeg dana studije ($r=0,62$; $p=0,003$). Ta je povezanost prikazana na Slici 7.6-36. Vidljivo je da je povezanost dvaju promatranih pokazatelja upravo srazmjerna. U kontrolnim mjerenjima šestog dana studije povezanost između logaritma omjera ANP-a i aldosterona u plazmi i logaritma natrija izlučenog urinom i dalje je upravo srazmjerna, ali statistički nesignifikantna. Za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina nije zabilježeno statistički značajne povezanosti između omjera ANP-a i aldosterona u plazmi i natrija izlučenog urinom (p je bio nesignifikantna vrijednost u linearno-linearnoj, linearno-logaritamskoj i logaritamsko-logaritamskoj korelaciji).

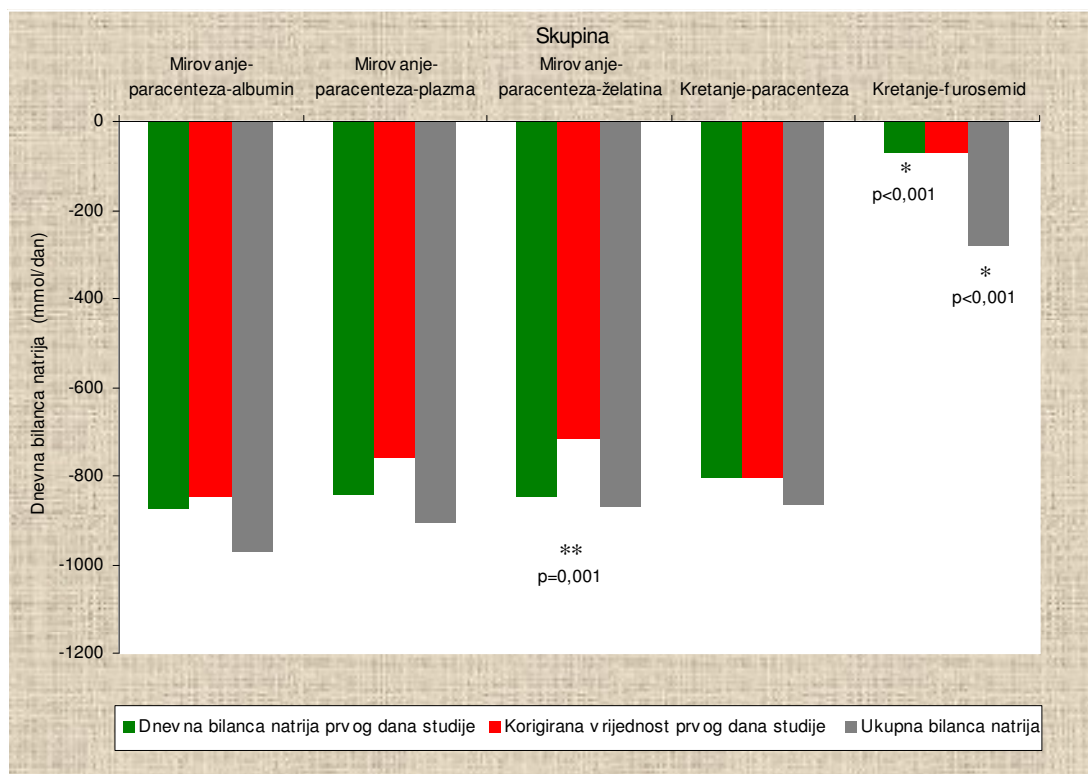


Slika 7.6–36. Povezanost između omjera ANP-a i aldosterona u plazmi i natrija izlučenog urinom za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid.

Pravac regresije predstavlja mjerenje trećeg dana studije u logaritamsko-logaritamskoj korelaciji. Na slici je naznačen koeficijent korelacije (r), statistička značajnost povezanosti (p) i jednačba pravca regresije (y).

7.7. Utjecaj načina liječenja ascitesa na dnevnu i ukupnu bilancu natrija

Analizom dnevne bilance natrija prvog dana studije prema formuli Salerno i suradnika^{204,210} utvrđena je statistički značajno niža dnevna bilanca natrija za skupinu kretanje-furosemid ($p<0,001$) zbog značajnog gubitka natrija odstranjenjem 6 litara ascitesa u skupinama bolesnika liječenih paracentezom. Nije bilo statistički značajne razlike u dnevnoj bilanci natrija prvog dana studije između skupina liječenih paracentezom, Tablica 7.7-1, najniža vrijednost registrirana je u skupini kretanje-paracenteza, Slika 7.7-1.

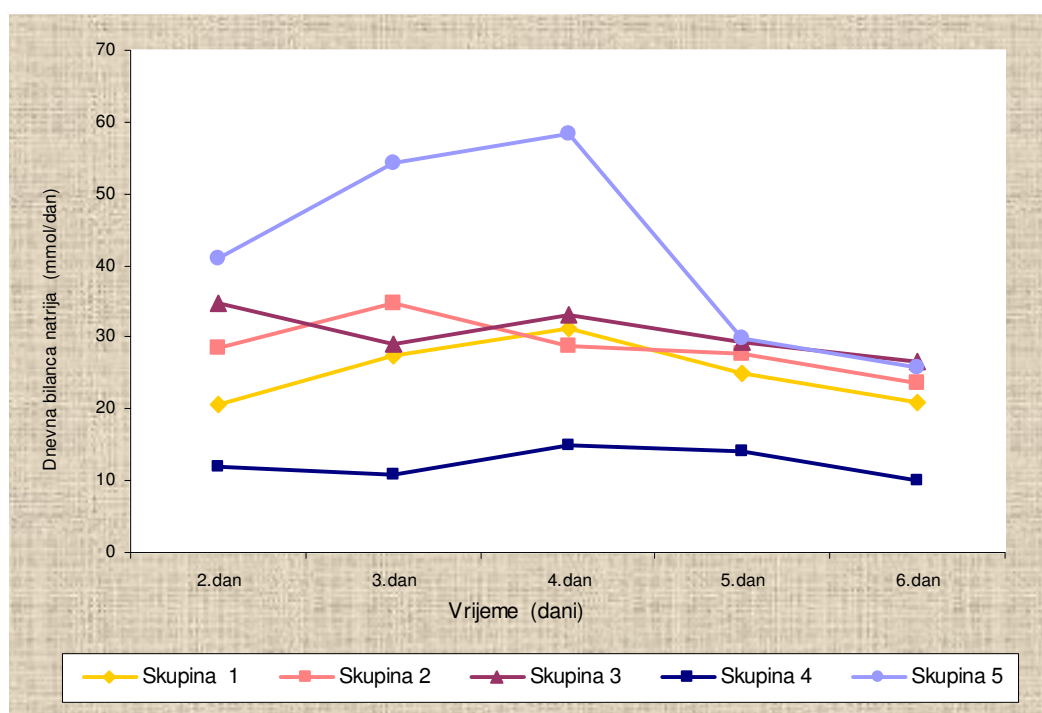


Slika 7.7–1. Dnevna bilanca natrija prvog dana studije i ukupna bilanca natrija.

Zelena kolona-srednja vrijednost dnevne bilance natrija prvog dana studije, crvena kolona-korigirana vrijednost dnevne bilance natrija prvog dana studije i siva kolona-ukupna bilanca natrija tijekom studije. Simbol * predstavlja statistički značajno niže vrijednosti dnevne bilance natrija ($p<0,001$), korigirane dnevne bilance natrija ($p<0,001$) i ukupne bilance natrija ($p<0,001$) za skupinu kretanje-furosemid u odnosu na skupine liječene paracentezom. Simbol ** predstavlja statistički značajno nižu vrijednost korigirane dnevne bilance natrija prvog dana studije za skupinu mirovanje-paracenteza-želatina u odnosu na skupinu kretanje-paracenteza ($p=0,001$).

Korekcijom Salernove formule^{204,210} sa sadržajem natrija u infuzionoj otopini prvog dana studije značajno se promijenio unos natrija u skupinama mirovanje-paracenteza-albumin (+25 mmol natrija), mirovanje-paracenteza-plazma (+81 mmol natrija) i mirovanje-paracenteza-želatina (+130,5 mmol natrija). Uz ovu korekciju najniža vrijednost dnevne bilance natrija registrirana je u skupini mirovanje-paracenteza-želatina unutar skupina liječenih paracentezom i odstranjenjem šest litara ascitesa.

Analiza korigirane dnevne bilance natrija prvog dana studije pokazala je statistički značajno nižu dnevnu bilancu natrija za skupinu mirovanje-paracenteza-plazma u usporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin ($p=0,039$); za skupinu mirovanje-paracenteza-želetina u usporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin ($p=0,012$) i za skupinu mirovanje-paracenteza-želetina u usporedbi sa skupinom kretanje-paracenteza ($p=0,002$). Drugog, petog i šestog dana studije nije bilo statistički značajne razlike između skupina u dnevnoj bilanci natrija, Slika 7.7-2. Trećeg ($p=0,028$) i četvrtog ($p=0,023$) dana studije registrirane su statistički značajno niže dnevne bilance natrija za skupinu kretanje-paracenteza u odnosu na skupinu kretanje-furosemid.



Slika 7.7–2. Dnevna bilanca natrija drugog, trećeg, četvrtog, petog i šestog dana studije. Prikazane su srednje vrijednosti za skupine mirovanje-paracenteza-albumin (1), mirovanje-paracenteza-plazma (2), mirovanje-paracenteza-želatina (3), kretanje-paracenteza (4) i kretanje-furosemid (5).

Analiza ukupne bilance natrija tijekom 6 dana studije pokazala je statistički značajno niže vrijednosti ukupne bilance natrija za skupinu kretanje-furosemid ($p<0,001$) u usporedbi sa skupinama liječenih paracentezom, Slika 7.7-1. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj bilanci natrija unutar skupina liječenih paracentezom.

Tablica 7.7–1. Dnevna i ukupna bilanca natrija tijekom studije.

Skupina	Mirovanje-paracenteza- albumin	Mirovanje-paracenteza- plazma	Mirovanje-paracenteza- želatina	Kretanje-paracenteza	Kretanje-furosemid	p
	SV ± SD	SV ± SD	SV ± SD	SV ± SD	SV ± SD	
	Min / Med / Max	Min / Med / Max	Min / Med / Max	Min / Med / Max	Min / Med / Max	Anova
Prvi dan						
Dnevna bilanca natrija (DBNa) mmol/dan	-873,38 ±121,37	-842,89±52,31	-847,32±43,21	-804,28±53,69	-71,53±53,52	<0,001
Korigirana vrijednost DBNa mmol/dan	-848,39 ±139,33 -1229 -810 -754	-761,89±46,70 -849 -757 -697	-716,83±55,01 -834 -697 -637	-804,29±53,69 -895 -793 -740	-71,53±53,52 -181 -59 -20	<0,001
Drugi dan						
Dnevna bilanca natrija (DBNa) mmol/dan	-20,73 ±43,00 -97 -2 25	-28,42±44,73 -290 -85 34	-34,63±40,33 -167 -63 17	-11,82±58,68 -161 11 35	-40,87±17,61 -66 -41 -12	0,151
Treći dan						
Dnevna bilanca natrija (DBNa) mmol/dan	-27,29 ±56,91 -129 -3 28	-34,69±19,82 -105 -59 0,9	-29,16±46,30 -135 -22 19	-10,97±49,71 -80 3 38	-54,25±28,76 -89 -56 0,9	0,028
Četvrti dan						
Dnevna bilanca natrija (DBNa) mmol/dan	-31,29 ±52,64 -133 -7 24	-28,69±9,82 -109 -63 -3	-33,16±46,12 -139 -26 15	-14,97±49,94 -84 -1 35	-58,25±28,76 -93 -60 -3	0,006
Peti dan						
Dnevna bilanca natrija (DBNa) mmol/dan	-24,84 ±44,18 -98 -9 28	-27,67±35,31 -75 -24 16	-29,47±27,78 -136 -31 10	-14,01±46,58 -108 -8 36	-29,86±29,10 -82 -30 10	0,373
Šesti dan						
Dnevna bilanca natrija (DBNa) mmol/dan	-20,84 ±42,08 -94 -5 32	-23,67±31,12 -71 -20 20	-26,54±17,78 -132 -27 14	-10,01±46,14 -104 -4 40	-25,86±26,35 -78 -26 15	0,395
Ukupna bilanca natrija mmol/dan	-973,38 ±280,44 -1409 -926 -690	-905,03±223,25 -1362 925 726	-869,79±214,39 -1239 -890 -576	-866,07±282,28 -1411 -807 -581	-280,62±133,62 -543 -291 -28	<0,001

Prikazane su srednje vrijednosti s pripadajućim standardnim devijacijama i medijani s pripadajućim rasponima dnevne bilance natrija prvog, drugog, trećeg, četvrtog, petog i šestog dana studije po Salerno,^{204,210} korigirana vrijednost dnevne bilance natrija prvog dana studije i ukupna bilanca natrija tijekom studije. Žuto polje označava statistički značajnu razliku između skupina liječenih parecentezom i odstranjenjem šest litara ascitesa u usporedbi sa skupinom kretanje-furosemid.

7.8. Analiza komplikacija liječenja

Analiza komplikacija liječenja šestog dana studije registrirala je statistički značajno više pogoršanja stupnja portalne encefalopatije u skupini kretanje-paracenteza/furosemid ($p=0,032$). Iako je pogoršanje bubrežne funkcije mjereno porastom vrijednosti ureje u serumu za 50% na vrijednost veću od 4,98 mmol/L registrirano u 30% bolesnika iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid nije bilo statistički značajne razlike između skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid u pogoršanju bubrežne funkcije šestog dana studije, Tablica 7.8-1.

Tablica 7.8–1. Analiza komplikacija liječenja šestog dana studije.

Skupina	Svi bolesnici	Mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina	Kretanje-paracenteza/furosemid	p
Broj bolesnika	(n=50)	(n=30)	(n=20)	
Bolesnici s razvijenom komplikacijom	n(%)	n(%)	n(%)	
Pogoršanje portalne encefalopatije*	11 (22)	3 (10)	8 (40)	0,032
Pogoršanje bubrežne funkcije				
↑ kreatinina za 50% na vrijednost $\geq 132,6 \mu\text{mol/L}$	3 (6)	0	3 (15)	0,119
↑ ureje za 50% na vrijednost $\geq 4,98 \text{ mmol/L}$	9 (18)	3 (10)	6 (30)	0,162
↓ natrija za $\geq 5 \text{ mmol/L}$ na vrijednost $\leq 130 \text{ mmol/L}$	3 (6)	2 (7)	1 (5)	0,761
↑ kalija za $\geq 1,5$ na vrijednost $\geq 5,5 \text{ mmol/L}$	1 (2)	1 (3)	0	0,766
Razvitak efektivne hipovolemije				
↓ MAP* za 15 mmHg na vrijednost $\leq 93,33 \text{ mmHg}$	11 (22)	1 (3)	10 (50)	< 0,001
↑ RAP za 50% na vrijednost $\geq 4 \text{ ng/ml/h}$	26 (52)	9 (30)	17 (85)	< 0,001

*Portalna encefalopatija.^{48,49} **Srednji arterijski tlak.²²⁵

Za razliku od navedenih pokazatelja pogoršanja bubrežne funkcije (Tablica 7.8-1) registrirana je statistički značajno niža vrijednost klirensa kreatinina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($p=0,005$), Tablica 7.6-3.

Analiza pokazatelja razvitka efektivne hipovolemije šestog dana studije zabilježila je statistički značajno veću učestalost smanjenja srednjeg arterijskog tlaka za 15 mm Hg na vrijednost manju od 93,33 mm Hg ($p<0,001$) i porasta vrijednosti RAP-a za 50% na vrijednost veću od 4 ng/ml/h ($p<0,001$) za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid.

8. RASPRAVA

8.1. Utjecaj stava liječnika i novih spoznaja o bolestima na liječenje

Prihvatanje novih spoznaja o bolestima koje zahtijevaju promjenu uvriježenih terapijskih protokola u svakodnevnoj kliničkoj medicini često je usporeno, unatoč dobro dokumentiranim i argumentiranim kliničkim ispitivanjima novih modela liječenja. Uvriježene navike teško je promijeniti, Steven Wolf je 1962. godine napisao: "Mi uvijek nastojimo da se naši mladi ljudi bave istraživanjima. Temeljna istraživanja potičemo, a klinička prihvaćamo. Na terapijska ispitivanja, međutim, često poprijeko gledamo."²³⁰

U Hrvatskoj postoji podatak o 200 000 registriranih alkoholičara. Ako se uzmu u obzir i članovi njihovih obitelji oko 800 000 ljudi pogođeno je ovom opakom bolešću. Alkoholna bolest jetre jedna je od najčešćih medicinskih posljedica pijenja alkohola, na prvom je mjestu uzroka smrti od ciroze jetre.²³¹ Ascites je jedna od najčešćih komplikacija uznapredovale bolesti jetre, u razvijenim zapadnim zemljama, u 80-85% slučajeva vezan je uz alkoholnu bolest jetre, najčešće Laennecovu cirozu.^{1,2} Prognoza preživljenja bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom povezana je sa značajnim pobolom i smrtnošću na račun težine i komplikacija osnovne bolesti, ali i na račun samog ascitesa i njegovog liječenja.^{28,29,94} Terapijska paracenteza jedan je od najstarijih medicinskih postupaka, poznata je više od 2000 godina. Danas je od većine autora priznata za prvu liniju liječenja masivnog ascitesa s napetosti trbušne stijenke, drugu liniju liječenja ascitesa ne osjetljivog na liječenje³³ i treću liniju liječenja u obje skupine bolesnika u očekivanju operativnog liječenja.^{1,28,94} Od kraja 80-tih godina prošlog stoljeća renesansa terapijske paracenteze ostvarena je zahvaljujući kontroliranim terapijskim studijama skupine autora iz Barcelone³⁴ koji su dokazali njezinu učinkovitost i/ili neškodljivost uz nadoknadu cirkulirajućeg volumena otopinom humanog albumina nakon zahvata radi sprečavanja utjecaja paracenteze na sistemnu hemodinamiku.³² Neuspjeh u liječenju ascitesa, a time i skraćanje očekivanog trajanja života i pogoršanje kvalitete života bolesnika sa cirozom jetre danas se opravdano pripisuje slaboj suradnji bolesnika i nepoštivanju odredbi liječnika, *non compliance*, rijetkom postizanju apstinencije od pijenja alkohola i lošim ekonomskim, socijalnim i prehrambenim prilikama većine bolesnika. Neopravdano je podnošenje loše kliničke prakse u liječenju ascitesa u našim bolničkim sredinama koje uključuje: odstranjenje ascitesa u ambulantnim uvjetima bez osnovnih pravila sterilnosti, u nedostatnoj količini s i dalje prisutnim visokim intraabdominalnim tlakom ili odstranjenje 6 i više litara ascitesa u jednoj seansi bez pridružene nadoknade cirkulirajućeg volumena, što podržava daljnje pogoršanje zadržavanja soli i vode bubrežima. Krajnji rezultat ovog neracionalnog liječenja je ubrzanje prirodnog tijeka bolesti, skraćanje očekivanog trajanja života, česta bolnička liječenja zbog jatrogenih nuspojava i jatrogeno izazvanih terminalnih posljedica bolesti koje zahtijevaju skupo liječenje u jedinicama intenzivne skrbi.

Malo je podataka o utjecaju rezultata znanstvenih istraživanja na dijagnostičko i terapijsko odlučivanje liječnika. Paralelno s postavljanjem postavki i ciljeva istraživanja studije čij je rezultat ova dizertacija sprovedi smo pilot studiju o stavu liječnika prema bolesnicima s alkoholnom bolesti i njezinim komplikacijama, te znanju liječnika o patofiziologiji i liječenju ascitesa. Rezultati navedene pilot studije jasno su ukazali na potrebu istraživanja

patofiziologije i liječenja bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom na vlastitoj populaciji. Upitnikom sastavljenim od 14 pitanja ispitali smo stav prema bolesnicima s alkoholnom bolesti i njezinim komplikacijama i znanje o patofiziologiji i liječenju ascitesa, kao mogućim razlozima neprihvatanja novih terapijskih modela liječenja ascitesa u cirozi jetre internista i specijalizanata interne medicine u dvije kliničke bolnice Medicinskog fakulteta u Zagrebu i kliničkoj bolnici Emory Medicinskog fakulteta u Atlanti, u Sjedinjenim Američkim Državama. Pitanja iz upitnika bila su grupirana u pet skupina: radna i spolna definicija ispitanika (1-5), alkoholizam i alkoholna ciroza jetre (6-7), patofiziologija ciroze jetre (8-9, 11-12), poznavanje povijesti civilizacije (10) i liječenje ciroze jetre (13-14), Tablica 8.1-1.

U ispitivanju je sudjelovalo 30 liječnika iz Atlante, 13 (43,3%) internista i 17 (56,7%) specijalizanata interne medicine i 40 liječnika iz Zagreba, 28 (70%) internista i 12 (30%) specijalizanata.²³² U istraživanju je sudjelovalo statistički značajno više internista u zagrebačkoj skupini ($p=0,025$). Zabilježena je statistički značajna razlika u dužini specijalističkog staža ($p=0,006$), a time i u godinama starosti, između internista iz Atlante i Zagreba, čak 18 (64,3%) internista iz Zagreba imalo je 11-20 i više od 20 godina specijalističkog staža. Nije bilo statistički značajne razlike u raspodjeli specijalizanata interne medicine prema godini specijalizacije, kao i u spolnoj zastupljenosti, u obje skupine muškarci su činili 2/3 ispitanika, Tablica 8.1-2.

Statistički je bila značajna razlika između skupina u odgovoru na pitanje što je alkoholizam ($p=0,006$). Svi ispitanici iz Atlante smatrali su da je alkoholizam bolest, dok je u zagrebačkoj skupini čak 8 (20%) ispitanika mislilo da je alkoholizam samouništavajući način ponašanja, dvoje ispitanika (5%) odgovorilo je da je alkoholizam neizlječiva bolest, a jedan (2,5%) je bio mišljenja da je alkoholizam nerazuman način ponašanja. Nije bilo statistički značajne razlike u poimanju alkoholne ciroze jetre. Dvadeset i devet ispitanika (96,7%) iz Atlante i 35 ispitanika (87,5%) iz Zagreba složilo se da je ciroza jetre umjereno progresivna, zaliječiva bolest uz apstinencijsku suradnju bolesnika. Troje ispitanika (7,5%) iz Zagreba koji su odgovorili da je alkoholizam samouništavajući način ponašanja, istovremeno su smatrali da je alkoholna ciroza jetre zaslužena posljedica ponašanja, njihovo mišljenje podijelio je samo jedan (3,3%) ispitanik iz Atlante. Jedna specijalizantica interne medicine iz Zagreba (2,5%) bila je mišljenja da je ciroza jetre neizlječiva progresivna bolest za čije liječenje i razumijevanje nisu potrebni daljnji napor.

Tablica 8.1–1. Upitnik i učestalost odgovora.

Pitanje	Atlanta (n=30)	Zagreb (n=40)
	Broj (%) odgovora	Broj (%) odgovora
Alkoholizam je:		
a. društveno prihvatljiv način ponašanja	0	0
b. nerazuman način ponašanja	0	1 (2,5)
c. samouništavajući način ponašanja	0	8 (20)
d. bolest *	30 (100)	29 (72,5)
e. neizlječiva bolest	0	2 (5)
Alkoholna ciroza jetre je:		
a. zaslužena posljedica načina ponašanja	1 (3,3)	3 (7,5)
b. umjereno progresivna, zaliječiva bolest uz apstinenciju *	29 (96,7)	35 (87,5)
c. neizlječiva bolest-zaslužuje liječenje sve do transplantacije	0	1 (2,5)
d. neizlječiva bolest-nisu potrebni daljnji naponi	0	1 (2,5)
Točna patofiziološka teorija nastanka ascitesa u cirozi jetre je:		
a. teorija periferne arteriolarne vazodilatacije *	0	1 (2,5)
b. teorija o smanjenju efektivnog volumena	0	1 (2,5)
c. teorija prelijevanja	1 (3,3)	6 (15)
d. a+b+c	29 (96,7)	18 (45)
e. niti jedan odgovor nije točan	0	14 (35)
Minutni volumen srca u cirozi jetre je:		
a. povišen *	26 (86,7)	18 (45)
b. snižen	4 (13,3)	20 (50)
c. bez promjene u odnosu na zdrave	0	2 (5)
Leonardo da Vinci rođen je u:		
a. 13. stoljeću	2 (6,7)	3 (7,5)
b. 14. stoljeću	9 (30)	8 (20)
c. 15. stoljeću *	16 (53,3)	20 (50)
d. 16. stoljeću	3 (10)	6 (15)
e. 17. stoljeću	0	3 (7,5)
U cirozi jetre bez ascitesa, u testu stajanja, aldosteron je:		
a. povišen *	28 (93,3)	26 (65)
b. snižen	1 (3,3)	3 (7,5)
c. bez promjene u odnosu na zdrave	1 (3,3)	8 (20)
d. bez promjene u odnosu na bazalnu vrijednost	0	3 (7,5)
ANP se oslobađa iz granula u miocitima atrija srca i uzrokuje:		
a. oliguriju	0	3 (7,5)
b. tahikardiju	17 (56,7)	3 (7,5)
c. porast cirkulirajućeg volumena	0	6 (15)
d. porast srednjeg arterijskog tlaka	0	2 (5)
e. zadržavanje natrija	0	0
f. a+b+d	0	2 (5)
g. niti jedan odgovor nije točan *	13 (43,3)	24 (60)
Spirolakton, antagonist aldosterona indiciran je u cirozi jetre:		
a. u bolesnika s ascitesom radi poboljšanja diureze	14 (46,7)	11 (27,5)
b. u bolesnika s ascitesom radi održavanja ravnoteže elektrolita	1 (3,3)	7 (17,5)
c. u bolesnika s ascitesom nakon paracenteze	10 (33,3)	6 (15)
d. u bolesnika bez ascitesa	1 (3,3)	0
e. a+b+c+d *	4 (13,3)	8 (20)
f. a+c	0	8 (20)
Terapijska paracenteza masivnog ascitesa:		
a. zahtjeva hospitalizaciju barem 24 sata	3 (10)	0
b. obavlja se uz sva pravila sterilnosti	4 (13,3)	17 (42,5)
c. odstranjuje se sav ascites	0	1 (2,5)
d. odstranjuje se 4-6 litara ascitesa	13 (43,3)	15 (37,5)
e. zahtjeva nadoknadu cirkulirajućeg volumena	0	1 (2,5)
f. a+b+c+d+e *	10 (33,3)	6 (15,0)
g. b+c	0	0

* Oznaka točnog odgovora.

Tablica 8.1–2. Upitnik i učestalost odgovora.

	Atlanta (n=30)	Zagreb (n=40)	
	Broj (%) ispitanika	Broj (%) ispitanika	p
Ispitanik je:			
Internist	13 (43,3)	28 (70,0)	0,025
Specijalizant interne medicine	17 (56,7)	12 (30,0)	
Subspecijalnost			
Endokrinolog	0	2 (7,1)	0,635
Gastroenterolog	6 (46,2)	8 (28,6)	
Hematolog	1 (7,7)	5 (17,9)	
Intenzivist	2 (15,4)	2 (7,1)	
Imunolog	0	0	
Kardiolog	4 (30,8)	8 (28,6)	
Nefrolog	0	3 (10,7)	
Godine specijalističkog staža			
1 - 3	4 (30,8)	4 (14,3)	0,006
4 - 10	8 (61,5)	6 (21,4)	
11 - 20	1 (7,7)	10 (35,7)	
> 20	0	8 (28,6)	
Godina specijalizacije			
1	3 (17,6)	2 (16,7)	0,821
2	5 (29,4)	4 (33,3)	
3	8 (47,1)	4 (33,3)	
4	1 (5,9)	2 (16,7)	
Spol			
Muški	18 (60,0)	27 (67,5)	0,616
Ženski	12 (40,0)	13 (32,5)	

Dvadeset i devet ispitanika (96,7%) iz Atlante smatralo je da su sve tri predložene teorije o patofiziološkom mehanizmu nastanka ascitesa točne, što ih je statistički značajno razlikovalo od skupine ispitanika iz Zagreba ($p < 0,001$), u kojoj je 18 ispitanika (45%) dijelilo to mišljenje. Od svih ispitanika samo je jedan specijalizant druge godine specijalizacije iz Zagreba (2,5%) izabrao točan odgovor, teorija periferne arteriolarne vazodilatacije. Čak 14 ispitanika (35%) iz Zagreba bilo je mišljenja da ni jedna od predloženih patofizioloških teorija nije točna. Statistički je bila značajna razlika u odgovoru na pitanje o minutnom volumenu srca u cirozi jetre ($p < 0,001$); 26 ispitanika (86,7%) iz Atlante znalo je da je on povišen, za razliku od 22 ispitanika (55%) iz Zagreba koji to nisu znali. Jedanaest internista (39,2%) i 9 specijalizanata (75%) iz Zagreba odgovorilo je da je minutni volumen u cirozi jetre snižen. Osam ispitanika (20%) iz Zagreba koji su odgovorili da je alkoholizam samouništavajući način ponašanja istovremeno je smatralo da je minutni volumen u cirozi jetre snižen. Jedan kardiolog i jedan specijalizant druge godine specijalizacije (5,0%) bili su mišljenja da je minutni volumen srca kod bolesnika sa cirozom jetre bez promjene u odnosu na zdrave.

Nije bilo statistički značajne razlike u znanju ispitanika o stoljeću rođenja Leonarda da Vinci (p=0,588), autora crteža *Vitruvije, studija proporcija*,²³³ često upotrebljavane ilustracije u medicinskim izdanjima i logotipovima, gotovo sinonimu za medicinsku literaturu; 14 ispitanika (46,7%) iz Atlante i 20 ispitanika (50%) iz Zagreba nije znalo da je Leonardo da Vinci (1452.-1519.) rođen u 15. stoljeću, olako zamjenjujući stotinu godina, svih 20 (50%) ispitanika iz posljednje skupine mislilo je da je minutni volumen u cirozi jetre snižen i među njima je bilo 8 ispitanika (20%) koji su bili mišljenja da je alkoholizam samouništavajući način ponašanja.

Statistički je bila značajna razlika (p=0,030) u znanju o razini aldosterona u plazmi u cirozi jetre u preascitičnoj fazi u testu stajanja, 28 ispitanika (93,3%) iz Atlante znalo je da je on povišen u odnosu na 26 ispitanika (65%) iz Zagreba. Osam ispitanika (20%) iz Zagreba odgovorilo je da je aldosteron u plazmi u tih bolesnika bez promjene u odnosu na zdrave. Njihovo mišljenje podijelio je svega jedan ispitanik (3,3%) iz Atlante. Statistički je bila značajna razlika u odgovorima o biološkom učinku ANP-a (p<0,001), 24 ispitanika (60%) iz Zagreba znalo je da ni jedna od ponuđenih mogućnosti nije točna, u usporedbi s 13 ispitanika (43,3%) iz Atlante koji su se složili s njima i 17 ispitanika (56,7%) koji su mislili da je jedan od bioloških učinaka ANP-a porast frekvencije rada srca. Statistički je bila značajna razlika u odgovoru na pitanje o terapijskom učinku spironolaktona (p=0,005), 4 ispitanika (13,3%) iz Atlante i 8 (20%) ispitanika iz Zagreba odabrali su točne odgovore. Veliki rasap u odgovorima bio je u posljednjem pitanju o terapijskoj paracentezi ascitesa u cirozi jetre sa značajnošću (p=0,009), 10 ispitanika (33,3%) iz Atlante i 6 ispitanika (15%) iz Zagreba odabralo je točan odgovor, Tablica 8.1-1.

Analiza učestalosti točnih odgovora pokazala je statistički značajnu razliku u odgovorima na pitanja: alkoholizam je (p=0,002): Atlanta 30 (100%), Zagreb 29 (72,5%) ispitanika; minutni volumen srca u cirozi jetre je (p=0,001): Atlanta 26 (86,7%), Zagreb 18 (45%) ispitanika; u preascitičnoj cirozi jetre, u testu stajanja, aldosteron je (p=0,005): Atlanta 28 (93,3%) i Zagreb 26 (65%) ispitanika. Analiza učestalosti točnih odgovora unutar skupina u Atlanti i Zagrebu, u skupinama specijalista, u usporedbi sa specijalizantima pokazala je statističku značajnost samo u pitanju alkoholna ciroza je (p=0,020) između 27 (96,4%) internista i 8 (66,7%) specijalizanata interne medicine iz Zagreba. Nije bilo statistički značajne razlike u točnim odgovorima između različitih subspecijalnosti, svih gastroenterologa u usporedbi s ostalim subspecijalnostima, s obzirom na godine specijalističkog staža i godinu specijalizacije za ispitanike iz Atlante i Zagreba. Analiza učestalosti točnih odgovora prema spolu pokazala je statističku značajnost (p=0,018) između 10 muških (37%) i 10 ženskih (76,9%) ispitanika iz Zagreba u znanju stoljeća u kojem je rođen Leonardo da Vinci.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji pijenje alkohola može biti: socijalno prihvatljivo, možda čak i po zdravlje korisno, pojačano, problematično, slabo kontrolirano i socijalno neprihvatljivo odnosno postoji: rizično pijenje (osobe pod rizikom za posljedice pijenja) i štetno pijenje (pijenje koje rezultira fizičkim i fiziološkim poremećajima organizma).²³⁴ Definicija alkoholizma je: žudnja za alkoholom uz razvitak tolerancije. Nekadašnja shvaćanja alkoholizma kao simptoma neuspješnog psihološkog prilagođavanja ili izdvojenog ekstrema kontinuiranog pijenja napuštena su, alkoholizam je zasebni poremećaj.²³⁵ Od kraja 60-tih godina otkako je alkoholizam prihvaćen kao bolest s njega je skinut biljeg, ta bolest nije nimalo amoralnija od šećerne ili koronarne bolesti. Većina

autora smatra da kombinacija genetskih čimbenika i utjecaja okoline ima značajno mjesto u predispoziciji za razvitak alkoholizma. Čimbenici okoline prvenstveno su stav društva prema pijenju alkohola, ohrabrivanju prema piću, te činjenica da se prekomjerno pijenje uglavnom smatra junačkim djelom. Istraživanja pokazuju da djeca u dobi od 8 godina imaju pozitivna očekivanja u vezi s učinkom alkohola.²³⁶ U času kada pretjerana konzumacija alkohola izazove psihičku ili fizičku bolest društvo oboljeloga kritizira i odbacuje.

Negativan stav društva prema alkoholičaru ima svoju zrcalnu sliku među liječnicima i srednjem medicinskom osoblju, što je dobro vidljivo u postavljanju moralnih i tržišnih kriterija za uključivanje bolesnika s alkoholnom cirozom jetre u transplantacijske programe. Alkoholizam je bolest, ostali odgovori ponuđeni u našem istraživanju sugeriraju drugačiji stav prema bolesniku s mogućnosti razvoja negativnog kontratransfera i neprihvatanja novih metoda liječenja.

Prihvatanje teorije periferne arteriolarne vazodilatacije,³ u objašnjenju nastanka ascitesa kao točne temelj je daljnjih modernih saznanja o hemodinamskim zbivanjima i regulaciji vode i natrija u cirozi jetre, a time i osnova za terapijske preporuke u liječenju ascitesa. Odgovor ispitanika iz Atlante da su sve tri teorije o nastanku ascitesa točne ne stoji – posljednja hipoteza je djelomično proizašla iz kritike prve dvije teorije. Jednako tako su i eksperimentalna i klinička istraživanja o minutnom volumenu srca u cirozi jetre, te ulozi RAA sustava i ANP-a u zadržavanju natrija i vode bubrezima i formiranju ascitesa ključni za prihvatanje novih terapijskih modela za liječenje ascitesa u cirozi jetre.

Rezultati naše studije pokazuju da među liječnicima postoji nepoznavanje osnovnih patofizioloških mehanizama nastanka ascitesa što sasvim sigurno ima utjecaja na terapijske odluke i prihvatanje novih modela liječenja.²³² Osnovni cilj liječenja ascitesa u cirozi jetre većini sudionika u ispitivanju bio je nejasan. Nepoznavanje rezultata radova doktora Bernardija i suradnika^{37,38} i važnost mirovanja u krevetu u terapijskom algoritmu (dobro prihvaćena terapija u liječenju zatajivanja srca) jasno se vide u odgovorima ispitanika iz obje skupine. Samo 10% ispitanika iz Atlante smatralo je da terapijska paracenteza zahtjeva mirovanje kroz barem 24 sata. Zabrinjavajući je podatak da je samo 13,3% ispitanika iz Atlante i 42,5% ispitanika iz Zagreba smatralo da je uz terapijsku paracentezu *condicio sine qua non* striktna aseptična tehnika. U ispitivanju Arroya i suradnika²³⁷ iz 1991. godine, polovina ispitanika smatrala je da u jednoj seansi treba evakuirati sav ascites, u našem ispitivanju samo jedan ispitanik (2,5%) iz Zagreba dijelio je njihovo mišljenje. Nadalje, u našoj studiji 43,3% ispitanika iz Atlante i 37,5% ispitanika iz Zagreba smatralo je da se u jednoj seansi treba odstraniti 4-6 L ascitesa, a samo sedam ispitanika (17,5%) iz Zagreba znalo je da nakon terapijske paracenteze treba nadoknaditi cirkulirajući volumen krvi. Rezultati naše studije u skladu su s rezultatima studija Arroya i suradnika²³⁷ i Ascionea i Burroughsa,²³⁸ terapijska paracenteza ascitesa u cirozi jetre prihvaćen je način liječenja. Način, uvjeti izvođenja, količina odstranjenog ascitesa i potreba za nadoknadom cirkulirajućeg volumena čimbenici su koji uvelike doprinose njenoj učinkovitosti i izbjegavanju nastanka komplikacija,³² na što se u svakodnevnoj kliničkoj praksi ne misli dovoljno.

Skraćenje vremena potrebnog za prihvatanje novih spoznaja o učinkovitosti novih ili prihvaćenih protokola liječenja s izmjenama u indikacijama ili načinu i vremenu primjene od strane praktičara je neophodno. Činjenica da polovina ispitanika u obje skupine nije

znala stoljeće rođenja autora najpoznatijeg crteža ljudske civilizacije,²³³ često vezanog uz medicinsku literaturu govori o površnosti našeg znanja i lakoći kojom baratamo s vremenskim intervalima od stotinu ili više godina i dobar je primjer kako sva stara i dobro usvojena znanja trebaju kritičku provjeru i izmjenu. Rezultati ove studije bili su dodatni poticaj za provedbu kliničkog terapijskog pokusa "Racionalno liječenje ascitesa u cirozi jetre" i studije uloge sekundarnog hiperaldosteronizma i atrijskog natriuretičkog peptida u održavanju ravnoteže soli i ishodu bolesti u cirozi jetre s ascitesom.

8.2. Epidemiološki i klinički pokazatelji na početku studije

Definicija *težine bolesti*²³⁹ uključuje nekoliko učinaka same bolesti na promatranu populaciju: učestalost bolesti mjerena prevalencijom i incidencijom, morbiditet, smanjenje kvalitete života, smrtnost, učinak prerane smrti na gubitak godina očekivanog trajanja života, cijena liječenja, smanjenje ili gubitak priliva sredstava uzrokovanog preranim invaliditetom ili smrti pojedinca. Dobro poznavanje *težine bolesti* i njezinog utjecaja na ukupnu populaciju važno je i zbog pravilne raspodjele sredstava u zdravstvu, postavljanja prioriteta pojedinih medicinskih intervencija i istraživanja, naravno u skladu s ukupnim društveno-ekonomskim statusom pojedinog društva.

Uvriježeno vjerovanje da su jetrene bolesti rijetke doživljava promjene posljednjih tridesetak godina. Pojedine bolesti, kao alkoholna bolest jetre, ne alkoholni steato hepatitis i hepatitis C sve su češći u općoj populaciji, dok su druge bolesti, kao fulminantno zatajenje jetre, visokog stupnja smrtnosti, a njihovo uspješno liječenje uključuje i transplantacijsku medicinu kao krajnji i najskuplji model liječenja.

U statističkim podacima za 1998. godinu kronične bolesti jetre i ciroza jetre bili su na desatom mjestu (1,1%) vodećih uzroka smrti u Sjedinjenim Američkim Državama.²³⁹ Ciroza jetre alkoholne etiologije bolest je odraslog stanovništva, ona je krajnja klinička prezentacija alkoholne bolesti jetre. Prethode joj masna infiltracija jetre i alkoholni hepatitis. U 90-100% alkoholičara tijekom života barem se jedanput ultrazvučno dijagnosticira masna jetra, 10-35% alkoholičara liječeno je zbog alkoholnog hepatitisa, a 10-20% ih razvije alkoholnu cirozu jetre. U Sjedinjenim Američkim Državama 1998. godine umrlo je 25 192 bolesnika zbog ciroze jetre, 80% alkoholne etiologije.²³¹ Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo²⁴⁰ u Hrvatskoj je 1998. godine registrirano i liječeno 24 515 bolesnika s dijagnozom duševnih bolesti i poremećaja ponašanja uzrokovanih alkoholom (F.10),²⁴¹ zbog alkoholne bolesti jetre hospitalizirano je 2292 bolesnika, a umrlo ih je 480 (K.70).²⁴¹ Na ljestvici 10 vodećih uzroka smrti u Republici Hrvatskoj za 1999. godinu dijagnoza fibroza i ciroza jetre (K.74)²⁴¹ bila je na osmom mjestu s ukupno 1060 umrlih bolesnika (2,04%). Na ljestvici 10 vodećih uzroka smrti muškaraca u Republici Hrvatskoj ista skupina dijagnoza bila je na šestom mjestu s ukupno 736 umrla bolesnika (2,77%).²⁴⁰

Prema rezultatima danskih istraživača⁴⁴ nakon 16 godina praćenja 532 bolesnika sa cirozom jetre različite etiologije, 57% bolesnika umrlo je zbog komplikacija same ciroze jetre (24% zbog komplikacija portalne hipertenzije-ascitesa i hepatorenalnog sindroma, 14% zbog gastro-intestinalnog krvarenja, 13% zbog zatajenja jetrene funkcije i istovremenog

gastro-intestinalnog krvarenja, 4% uslijed primarnog karcinom jetre i 2% zbog ostalih uzroka vezanih uz cirozu jetre). U preostalih 43% bolesnika vodeći uzroci smrti bile su kardiovaskularne bolesti, karcinomi drugih organa i sistemske infekcije. Smrti uzrokovane komplikacijama ciroze jetre uglavnom su registrirane kod bolesnika s kratkim vremenom praćenja, visokim vrijednostima biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije, značajnim promjenama jetrene strukture u bioptičkom materijalu, te uz prisutnost ascitesa.⁴⁴ Ovaj nalaz govori u prilog hipoteze da je ciroza jetre bifazična bolest, početnog razarajućeg, aktivnog oblika i posljedične bolesti kroničnog toka. Važno je naglasiti da je kod bolesnika s prisutnim ascitesom u času uključenja u studiju, postotak uzroka smrti vezanih za samu bolest jetre bio 94%!⁴⁴

Posredno se može zaključiti da je 1998. godine u Hrvatskoj u terminalnoj fazi ciroze jetre (Child-Pugh C stadij bolesti)⁴¹ zbog komplikacija portalne hipertenzije, ascitesa i hepatorenalnog sindroma umrlo oko 115 bolesnika, 50% zbog hepatorenalnog sindroma. Budući da je hepatorenalni sindrom bio kriterij za neuključivanje u studiju,⁴² preostalo je 50-60 bolesnika, potencijalnih kandidata za uključivanje u studiju u zadanom vremenskom periodu od godine dana.

Od ukupno 83 kandidata 50 ih je zadovoljilo postavljene kriterije i uključeno je u studiju u roku od godine dana. Taj broj bio je zadan brojem odraslog stanovništva u Republici Hrvatskoj, za kojeg se procjenjuje da je 1998. godine bio 3 831 130.²³² Slične studije španjolskih autora^{14,31,34,201,207,209} (40 milijuna stanovnika), talijanskih autora^{37,38,210,215} (57,5 milijuna stanovnika) i francuskih autora²¹⁸ (56,6 milijuna stanovnika) uključuju 40¹⁴, 117²⁰¹, 105³⁴, 21²⁰⁷, 18²⁰⁹, 289³¹ bolesnika (multicentrična i međunarodna studija), 20³⁷, 26³⁸, 45²¹⁵, 54²¹⁰ i 60²¹⁸ bolesnika.

Biokemijska i citološka analiza ascitesa utvrdila je kod dvoje bolesnika (po jedan bolesnik iz skupina mirovanje-paracenteza-albumin i kretanje-paracenteza) spontani bakterijski peritonitis što je bio razlog za isključenje iz studije zbog utjecaja medijatora upale na bazalna i kontrolna mjerenja opisana u planu kliničkog terapijskog pokusa.

Prosječna dob bolesnika bila je slična dobi bolesnika u studijama drugih autora, kao i spolna zastupljenost. Registriran statistički značajan porast incidencije ciroze jetre u Velikoj Britaniji (gdje je ona za razliku od drugih evropskih zemalja rjeđa bolest), praćen je i statistički značajnim porastom smrtnosti zbog iste u posljednjih 50 godina, a uzrok je statistički značajan porast broja bolesnika sa cirozom jetre alkoholne etiologije. U istom vremenskom periodu udvostručena je i potrošnja alkohola u britanskom društvu, posebno u mlađim dobnim skupinama i među ženama, što je rezultiralo većim brojem oboljelih žena i nižom prosječnom starosti bolesnika.⁴⁷ Identični su rezultati i talijanskih istraživača koji nedvosmisleno dokazuju povećano pijenje alkohola žena, povećanu osjetljivost za razvitak alkoholom uzrokovane jetrene bolesti, te sam spol kao nezavisan čimbenik rizika za razvitak ciroze jetre,⁵⁰ čak i u odsutnosti hepatitis B i/ili C infekcije.⁵¹ Iako je u zemljama zapadne Evrope registriran porast incidencije ciroze jetre kod žena i dalje je omjer oboljelih 3:1 u korist muškaraca. Interesantan je podatak da je srednja vrijednost trajanja bolesti prije uključenja u našu studiju bila 4±3,8 godina s medijanom 2,8 godina. Važno je naglasiti da trenutno postoji značajna praznina u razumijevanju epidemiologije i značenja kroničnih bolesti jetre na razini opće populacije. Djelomično je to rezultat činjenice da se većina kliničkih istraživanja odvija u referentnim specijaliziranim centrima na skupinama

odabranih bolesnika. Budući da većina kroničnih bolesti jetre ima latentan period s blagim ili odsutnim simptomima bolesti, kliničke studije prepoznaju samo bolesnike s uznapredovalom bolesti, najčešće s razvijenim brojnim komplikacijama i ne daju pravu sliku svih stupnjeva pojedine bolesti. Za sve bolesti s porastom prevalencije neophodne su studije čitave populacije. Uzevši u obzir podatak o prirodnom tijeku ciroze jetre, jasno je da je većina bolesnika uključenih u studiju godinama bila neprepoznata i naravno, neliječena.

Analiza kliničkih pokazatelja uznapredovale ciroze jetre u Child-Pugh C stadiju bolesti jasno govori u prilog razvijenih posljedica portalne hipertenzije: portalne encefalopatije, pridruženog desnostranog pleuralnog izljeva, perifernih edema, varikoziteta jednjaka i želuca i naravno masivnog ascitesa. Iako su Bernardi i suradnici¹⁵³ na osnovu svojih rezultata o zadržavanju natrija bubrežima u uspravnom položaju tijela i značajnom povećanju natriureze u ležećem položaju³⁹ predložili za standard kliničkih istraživanja neurohumoralnih promjena u cirozi jetre hranjenje bolesnika s dnevnim unosom soli od 150 mEq natrija, bez ograničenja u kretanju, mi smo bolesnike hranili dijetom s 40 mEq natrija dnevno jer su u studiju uključeni bolesnici u Child-Pugh C stadiju bolesti s masivnim ascitesom neosjetljivim na liječenje (1 gram natrija zadržava 200 mililitara vode), ograničenje kretanja za bolesnike iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina bilo je neophodno radi analize povoljnog učinka mirovanja na neurohumoralne promjene i njihovog utjecaja na ravnotežu soli i vode.

8.3. Analiza prognostičke valjanosti bazalnih pokazatelja dugoročnog ishoda bolesti

Procjena stadija bolesti i mogućnost prognoziranja ishoda bolesti važni su čimbenici u medicinskom odlučivanju. Od pionirskog rada Ratnoffa i Pateka⁴³ objavljen je čitav niz studija o prirodnom tijeku ciroze jetre, preživljenju i pokazateljima preživljenja u kompenziranom i dekompenziranom stadiju bolesti. Malo je studija o utjecaju liječenja ascitesa u dekompenziranoj cirozi jetre na preživljenje bolesnika i prognostičkoj vrijednosti pojedinih pokazatelja jetrene i bubrežne funkcije, neurohumoralnog odgovora na primijenjeno liječenje, te njegovog učinka na jetrenu i bubrežnu funkciju.

Budući da su brojni pokušaji zamjene prognostičke valjanosti Child-Pugh klasifikacije u cirozi jetre do sada neuspjeli,²⁴² poticajne i interesnatne su prognostičke studije ishoda ciroze jetre i traženja čimbenika s prognostičkom valjanosti kratkoročnog i dugoročnog ishoda bolesti. U završnoj fazi bolesti, u Child-Pugh C stadiju, osim individualne prognostičke valjanosti, novodefinirani pokazatelji ishoda bolesti bili bi korisni i za stratifikaciju bolesnika s visokim rizikom za razvitak nuspojava i komplikacija liječenja tijekom kliničkih terapijskih pokusa.

Prema rezultatima Christensena i suradnika⁷⁸ iz 1984. godine očekivano jednogodišnje preživljenje bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti bilo je 42%, a očekivano petogodišnje preživljenje za istu skupinu bolesnika bilo je 21%. Ovi rezultati su još jedan dokaz da je ciroza jetre bifazična bolest, početnog razarajućeg, aktivnog oblika i posljedične bolesti kroničnog toka. Očekivano jednogodišnje preživljenje bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom neosjetljivim na liječenje u Child-Pugh C stadiju bolesti je 25%.¹ Rezultati naše studije pokazuju bolje preživljenje u odnosu na podatke u literaturi, nakon 22

mjeseca praćenja umrlo je 27 (54%) bolesnika. Procjena funkcije doživljenja Kaplan-Meierovom metodom za skupine mirovanje–paracenteza–albumin, mirovanje–paracenteza–plazma i mirovanje–paracenteza–želatina i skupine kretanje–paracenteza i kretanje–furosemid, testirana log-rank testom, nije pokazala statistički značajnu razliku između skupina nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti ($p=0,137$).

Ovo značajno poboljšanje stope preživljenja povezano je s podizanjem razine zdravstvene prosvjećenosti bolesnika i članova njihovih obitelji,^{71,103} postizanjem apstinencije od pijenja alkohola i napretkom dijagnostičkih i terapijskih postupaka u dijagnosticiranju i liječenju komplikacija ciroze jetre u Child-Pugh C stadiju bolesti: razvoj interventnih endoskopskih metoda,⁹¹ uspješna identifikacija i kultivacija bakterija u biološkim materijalima, uspješno empirijsko i ciljano liječenje antibioticima,²⁴³ primjena lijekova s učinkom na smanjenje portalne hipertenzije (nitrati, β -blokatori, spironolakton).^{165,166} Budući da je i dalje najčešći uzrok smrti hepatorenalni sindrom (u našoj studiji 63% bolesnika), odnosno poremećaj funkcije bubrega i ravnoteže soli i vode, upravo oni trebaju postati predmet istraživanja novih terapijskih algoritama, odnosno pokazatelja s prognostičkim ili terapijskim učinkom.

Hepatorenalni sindrom tip 1 i tip 2 dvije su kliničke manifestacije istog patofiziološkog mehanizma.¹⁰² Hepatorenalni sindrom tip 1 nastaje brzim i progresivnim razvitkom bubrežne insuficijencije definirane slijedećim kriterijima: 1) dvostruki porast kreatinina u serumu $\geq 220 \mu\text{mol/L}$; i/ili dvostrukim smanjenjem klirensa kreatinina na vrijednost $\leq 20 \text{ ml/min}$ kroz 2 tjedna. Poremećaj je praćen oligurijom, sniženom natriurezom i dilucijskom hiponatrijemijom. Iako kod dijela bolesnika nastanak hepatorenalnog sindroma tip 1 nije moguće povezati s precipitirajućim čimbenikom, većina bolesnika razvije ovaj tip poremećaja bubrežne funkcije uz epizodu spontanog bakterijskog peritonitisa ili terapijske paracenteze bez nadoknade cirkulirajućeg volumena. Hepatorenalni sindrom tip 2 karakteriziran je sporijim i umjerenijim razvitkom bubrežne insuficijencije (mjerene veličinom glomerularne filtracije) s razvitkom ascitesa neosjetljivog na liječenje.^{33,102} Važno je opažanje da je kod bolesnika koji razviju hepatorenalni sindrom tip 2 manji stupanj oštećenja jetrene funkcije.

Nakon 22 mjeseca praćenja dugoročnog ishoda bolesti univarijatnim modelom Coxove regresije^{228,229} od analizirana 42 pokazatelja, pet ih je imalo prognostičku valjanost povećanog rizika smrti: krvna grupa AB, aspartat transaminaza, alanin transaminaza, γ -glutamil transpeptidaza i bilirubin. Prema Arroyu i suradnicima čimebnici s prognostičkom valjanosti ishoda bolesti kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom su: prethodne epizode dekompenzacije s razvitkom ascitesa, hepatomegalija, stanje uhranjenosti, albumin, bilirubin, serumski kreatinin, diureza nakon opterećenja vodom, hiponatrijemija ($\leq 130 \text{ mmol/L}$), natriureza ($\leq 10 \text{ mmol/dan}$), RAP i srednji arterijski tlak.²⁴⁴ Za svaki od navedenih čimbenika trebalo bi definirati njegov utjecaj na dugoročni ili kratkoročni ishod bolesti odnosno njegovu povezanost s ranijim ili trenutnim liječenjem.

Već prva epizoda dekompenzacije ciroze jetre s razvitkom ascitesa ima prognostičku valjanost lošijeg ishoda bolesti,^{47,55,58} ponavljanje epizoda ascitesa tijekom vremena povezano je s lošijom prognozom zbog vremenskog trajanja bolesti i sve većeg stupnja oštećenja bubrežne funkcije do krajnjih posljedica: hepatorenalnog sindroma tip 1 i tip 2.²⁴⁵ Kvalitativna procjena prisutnosti i količine ascitesa (nema, minimalan, umjeren/masivan) je

dio Child-Pugh klasifikacije.⁴¹ U homogenoj skupini bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti svi bolesnici imaju masivan, na liječenje neosjetljiv ascites³³ razumljivo je da samo prisustvo ili ponavljanje epizoda ascitesa u ovoj skupini bolesnika nema prognostičku valjanost.

Hepatomegalija je povezana s većim brojem funkcionalno aktivnih hepatocita, a time i boljom prognozom ishoda bolesti.²⁴⁶ U Child-Pugh C stadiju bolesti bolesnici imaju malu cirotično-fibrotično promijenjenu jetru. Zagovornici invazivnog pristupa dijagnostici i liječenju ciroze jetre, dokazali su da laparoskopski utvrđena prisutnost ili izostanak regenerativnih čvorova u jetri, veličina desnog jetrenog režnja, fomiiranje malih krvnih žila i veličina slezene imaju prognostičku valjanost.⁶²

Selberg i suradnici su pokazali da standardno upotrebljavani pokazatelji prognostičke vrijednosti preživljenja bolesnika sa cirozom jetre: Child-Pugh klasifikacija,⁴¹ ascites,^{47,55,58} edemi,⁵⁸ encefalopatija,⁴⁷ serumska koncentracija bilirubina^{47,58,59,65} i klirens kreatinina^{58,59,66,67} nemaju prognostičku vrijednost u svrstavanju bolesnika u skupine s visokim i niskim rizikom petogodišnjeg preživljenja nakon ortotropne transplantacije jetre, za razliku od statistički značajne prognostičke vrijednosti nutritivnog statusa i hipermetabolizma.⁷¹ Prednost Pughove modifikacije⁴¹ originalne Child-Turcotteove klasifikacije⁷⁴ je zamjena nutritivnog statusa s plazmatskom vrijednosti protrombinskog vremena koji se kao pojedinačna varijabla pokazao boljim.^{81,82} Od laboratorijskih nalaza prognostičku valjanost ishoda bolesti imaju: bilirubin,^{58,59,65} hemoglobin,⁵⁹ alkalna fosfataza,⁶³ γ -globulin,⁶⁵ albumin⁵⁸ i protrombinsko vrijeme,^{58,59} a prognoza je to lošija što su vrijednosti više patološke.^{66,67}

Uzevši u obzir činjenicu da je od 27 umrlih bolesnika 63% umrlo nakon 22 mjeseca praćenja zbog hepatorenalnog sindroma i podatka da je analiza bazalnih pokazatelja povezanih s povećanim rizikom smrti identificirala 2 laboratorijska pokazatelja oštećenja jetrenih stanica (aspartat transaminaza i alanin transaminaza) i 2 pokazatelja oštećenja jetrene funkcije (γ -glutamil transpeptidaza i bilirubin) naši rezultati govore u prilog tvrdnje da je za procjenu dugoročnog ishoda bolesti važan stupanj oštećenja i/ili disfunkcije hepatocita. Iako je zapažanje da je visoka razina γ -glutamil transpeptidaze u akutnom alkoholnom hepatitisu povezana s lošijim ishodom, čini se da je u cirozi jetre niska razina γ -glutamil transpeptidaze rezultat težine funkcionalnog oštećenja jetrenih stanica i smanjene sinteze glutathiona.⁶⁵ Budući da se radi o homogenoj skupini bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti kod kojih već sama klasifikacija definira vrijednosti bilirubina u serumu zaključujemo da je dugoročno (22 mjeseca) povećan rizik smrti bio povezan s povišenim vrijednostima aspartat transaminaze, alanin transaminaze, i sniženom vrijednosti γ -glutamil transpeptidaze.

8.4. Analiza prognostičke valjanosti bazalnih i kontrolnih pokazatelja kratkoročnog ishoda bolesti

Analiza prognostičke valjanosti bazalnih pokazatelja kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) univarijatnim modelom Coxove regresije identificirala je krvnu grupu B, alanin transaminazu, alkalnu fosfatazu, albumin i natrij u serumu kao pokazatelje povezane s povećanim rizikom smrti. Analiza prognostičke valjanosti kontrolnih pokazatelja jetrene i bubrežne funkcije kratkoročnog ishoda bolesti univarijatnim modelom Coxove regresije identificirala je alanin transaminazu, amonijak, ureju, kreatinin, kalij u serumu, natrij u serumu i klirens kreatinina trećeg dana studije kao pokazatelje povezane s povećanim rizikom smrti. Pokazatelji povećanog rizika smrti šestog dana studije prepoznati univarijatnim modelom Coxove regresije su bili: alanin transaminaza, amonijak, ureja, kreatinin, kalij u serumu, natrij u serumu i volumen urina.

Do sada je u literaturi studiran čitav niz pokazatelja ishoda bolesti u cirotičara s ascitesom. Može ih se svrstati u tri skupine: pokazatelji jetre, bubrežne i cirkulatorne disfunkcije. Redukcija proteina sintetiziranih u jetri (albumin i faktori koagulacije) i porast supstancija metaboliziranih u jetri (bilirubin i žučne kiseline) dobri su pokazatelji težine oštećenja jetrene funkcije. Brojne studije dokumentirale su da pokazatelji oštećenja jetrene funkcije dobro koreliraju s prognozom ishoda bolesti i imaju praktičnu primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi u općoj populaciji bolesnika sa cirozom jetre.^{65,66,79} Kod bolesnika s ascitesom hiperbilirubinemija i hipoalbuminemija povezane su s kraćim preživljenjem, za razliku od sniženog protrombinskog vremena koji kao zasebna varijabla nije pokazao povezanost s ishodom bolesti.⁹⁷⁻⁹⁹

Bubrežna i cirkulatorna disfunkcija imaju značajnu prognostičku valjanost kod bolesnika s ascitesom, što su prvi pokazali Hecker i Sherlock 1956. godine.² U njihovoj studiji objavljeno je zapažanje da su svi bolesnici s hepatitisom i/ili cirozom jetre uz prisustvo ascitesa, hipotenzije, bubrežne insuficijencije i hiponatrijemije umrli. Citroza jetre s ascitesom povezana je s kraćim preživljenjem uz: smanjenu natriurezu,¹⁰⁰ smanjen klirens čiste vode nakon opterećenja vodom,¹⁰¹ porast bubrežne vazokonstrikcije mjeren porastom kreatinina sa 106,8 na 132,6 $\mu\text{mol/L}$ i porastom frakcije nitrogena u ukupnoj ureji (BUN) s 20 na 30 mg/dL ,¹⁰² hiponatrijemiju,⁹⁷⁻⁹⁹ hipotenziju,^{97,99} porast RAP i plazmatske koncentracije noradrenalina^{97,99,100} i lošiju uhranjenost.^{97,103} U studiji Ginesa i suradnika⁹⁹ stopa preživljenja bolesnika s diurezom $> 8 \text{ ml/min}$ nakon opterećenja vodom (20 ml/kgTT , 5% otopine glukoze intravenski) u jednogodišnjem, petogodišnjem i desetogodišnjem periodu praćenja bila je 85%, 41% i 32%, u usporedbi s bolesnicima s diurezom 3-8 ml/min (55%, 26% i 13%), i diurezom $< 3 \text{ ml/min}$ (37%, 13% i 3%).

Na osnovu analize 56 studija o prognostičkoj vrijednosti Child-Pugh klasifikacije Licata i suradnici¹⁰⁴ zaključili su da bi prognozu ishoda bolesti u kompenziranoj i dekompenziranoj cirozi jetre trebalo temeljiti na različitim pokazateljima. U kompenziranoj cirozi jetre pojedinačne varijable: godine starosti, bilirubin i albumin imali su bolju prognostičku vrijednost od Child-Pugh klasifikacije. U dekompenziranoj cirozi jetre Child-Pugh klasifikacija, stupanj encefalopatije, albumin, varikoziteti jednjaka, frakcija nitrogena u ukupnoj ureji (BUN) i kreatinin bili su značajni pokazatelji rizika smrti. Autori su zaključili da bi Child-Pugh klasifikaciji trebalo pridružiti mjerenje klinički značajne portalne

hipertenzije i bubrežne disfunkcije da bi se poboljšala prognostička vrijednost u dekompenziranoj cirozi jetre.

Prirodni tijek bolesti bolesnika sa cirozom jetre često je kompliciran razvitkom bubrežne insuficijencije, što znatno pridonosi lošoj prognozi ishoda bolesti. Četiri su značajna etiološka čimbenika: hipoperfuzija bubrega, akutna tubularna nekroza, toksični učinak lijekova i hepatorenalni sindrom.¹⁰² Tri su osnovna patofiziološka poremećaja u funkciji bubrega u cirozi jetre:¹⁰ zadržavanje natrija bubrežima, nesposobnost izlučivanja čiste vode bubrežima i hepatorenalni sindrom. Zadržavanje natrija bubrežima najčešći je poremećaj rada bubrega bolesnika sa cirozom jetre i ima značajnu ulogu u formiranju ascitesa. Ascites nestaje u većine bolesnika nakon uvođenja natriuretičkih diuretika iako portalna hipertenzija tih bolesnika tim liječenjem ostaje nepromijenjena.^{1,2,28} Nasuprot tome, izostavljanje diuretika ili povećani unos soli hranom, uzrokuju ponovno nakupljanje ascitesa.⁹⁴ Iako bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom mogu imati različite stupnjeve azotemije, zadržavanje natrija bubrežima najčešće se javlja uz normalnu glomerularnu filtraciju, poremećaj je prvenstveno u povećanoj tubularnoj reapsorpciji natrija.⁷ Nesposobnost izlučivanja čiste vode nastaje u dekompenziranoj cirozi jetre. U nekih bolesnika otkriva se mjerenjem klirensa čiste vode nakon opterećenja vodom,⁹⁹ u drugih, poremećaj je uznapredovao do nemogućnosti izlučivanja popijene vode s posljedičnim razvitkom dilucijske hiponatrijemije i hipoosmolalnosti seruma. Izotopne dilucijske tehnike pokazuju da ti bolesnici imaju povećan ukupan sadržaj natrija u tijelu.

Uzevši u obzir činjenicu da su nakon 30 dana praćenja zbog hepatorenalnog sindroma umrla 3 bolesnika iz skupine kretanje-paracenteza i jedna bolesnik iz skupine kretanje-furosemid zbog krvarenja iz varikoziteta jednjaka i podatka da je analiza bazalnih pokazatelja povezanih s povećanim rizikom smrti identificirala 3 laboratorijska pokazatelja oštećenja jetrene funkcije (alanin transaminaza, alkalna fosfataza i albumin) i jedan pokazatelj bubrežne funkcije (natrij u serumu) naši rezultati govore u prilog tvrdnje da je za procjenu kratkoročnog ishoda bolesti uz stupanj oštećenja i/ili disfunkcije hepatocita važna i bubrežna funkcija. Analiza kontrolnih pokazatelja jetrene i bubrežne funkcije trećeg i šestog dana studije povezanih s povećanim rizikom smrti, identificiranih univarijantnim modelom Coxove regresije, pokazala je 2 pokazatelja jetrene funkcije (alanin transaminaza i amonijak u krvi), 5 pokazatelja bubrežne funkcije (ureja, kreatinin, kalij u serumu, natrij u serumu i klirens kreatinina) i volumen urina šestog dana studije. Budući da se radi o homogenoj skupini bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti randomizacijom podijeljenih u skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid, bez statistički značajne razlike u bazalnim vrijednostima promatranih pokazatelja, zaključujemo da je kratkoročno (30 dana) povećan rizik smrti bio povezan s primijenjenim liječenjem.

8.5. Utjecaj sekundarnog hiperaldosteronizma i atrijskog natriuretičkog peptida na ishod bolesti u cirozi jetre s ascitesom

Neurohumoralni status bolesnika uključenih u studiju definiran je s dva klinička pokazatelja-srednjim arterijskim tlakom i frekvencijom rada srca, te četiri laboratorijska pokazatelja-koloidno osmotskim tlakom plazme, RAP-om, plazmatskom koncentracijom

aldosterona i ANP-a. Učinak ovih čimbenika na epitelne stanice kanalića nefrona izražen je slijedećim pokazateljima: količnom filtriranog natrija, količnom filtriranog kalija, natrij izlučen urinom, kalij izlučen urinom, omjerom urinom izlučenog natrija i kalija, frakcijom ekstrakcije natrija, učinkom aldosterona na distalni kanalić nefrona, doprinosom aldosterona kalijurezi i omjerom plazmatske vrijednosti ANP-a i aldosterona.

Univarijatnim modelom Coxove regresije kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) identificirana su 3 bazalna neurohumoralna pokazatelja povezana s povećanim rizikom smrti: koloidno osmotski tlak plazme, RAP i plazmatska koncentracija aldosterona. Šest sati nakon početka studije registrirana su 3 kontrolna pokazatelja neurohumoralnog statusa povezana s povećanim rizikom smrti: srednji arterijski tlak, RAP i plazmatska koncentracija aldosterona. Drugog dana studije prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imali su: srednji arterijski tlak, puls, RAP i plazmatska koncentracija aldosterona. Trećag dana studije prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imali su količina filtriranog kalija i doprinos aldosterona kalijurezi. Šestog dana studije prognostičku valjanost povećanog rizika smrti imali su: srednji arterijski tlak, puls, RAP i doprinos aldosterona kalijurezi.

Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih i kontrolnih pokazatelja neurohumoralnog statusa jasno upućuju na povezanost kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) i aktivacije RAA sustava, odnosno razine sekundarnog hiperraldosteronizma kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom u Child-Pugh C stadiju bolesti. Univarijatnim modelom Coxove regresije nije dokazana povezanost povećanog rizika smrti i plazmatske razine ANP-a.

8.6. Multivarijatna analiza prognostičke valjanosti bazalnih i kontrolnih pokazatelja kratkoročnog ishoda bolesti

Multivarijatnim modelom Coxove regresije identificirana su dva bazalna i šest pokazatelja kontrolnih mjerenja povezana s povećanim relativnim rizikom smrti u analizi kratkoročnog ishoda bolesti. Iako je model prepoznao prognostičku valjanost bazalne vrijednosti natrija u serumu, srednjeg arterijskog tlaka, RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona prvog dana studije u šestom satu, RAP-a i aldosterona u plazmi drugog dana studije, te količinu filtriranog natrija i doprinos aldosterona kalijurezi, statistički značajnu prognostičku vrijednost kratkoročnog ishoda bolesti imala su tri pokazatelja: krvna grupa B, tahikardija i porast vrijednosti ureje šestog dana studije.

U prospektivnoj studiji na 162 bolesnika s ortotropnom transplantacijom jetre zbog svih bolesti osim bilijarne ciroze Gonzales i suradnici⁷² analizirali su 23 klinička i laboratorijska, te 7 hemodinamskih pokazatelja. Utvrdili su da je jedino frakcija nitrogena u ukupnoj ureji (BUN) imala statističku značajnost kao nezavisan pokazatelj bolničkog preživljenja i kumulativnog jednogodišnjeg i četverogodišnjeg preživljenja nakon ortotropne transplantacije jetre. Analizirajući prognozu ishoda bolesti bolesnika sa cirozom jetre liječenih u jedinici intenzivne skrbi Shellman i suradnici⁶⁷ pokazali su na grupi od 100 bolesnika sa stopom smrtnosti 64% (od 53 bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti tijekom liječenja umrlo je 47 bolesnika) da su najveću prognostičku vrijednost imali Child-Pugh C stadij bolesti (89% umrlih), potreba za mehaničkom ventilacijom (91% umrlih), povišen kreatinin u serumu (93% umrlih). Multivarijatna analiza je pokazala da su bolesnici iz

Child-Pugh C skupine s povišenom vrijednosti kreatinina i potrebom za mehaničkom ventilacijom u prvih 72 sata liječenja imali svega 2% šanse za preživljenje. Od analiziranih biokemijskih pokazatelja osim serumske koncentracije kreatinina prognostičku vrijednost su imale hiponatrijemija i hipernatrijemija.

Model stupanjske regresije prepoznao je jedan bazalni i pet kontrolnih pokazatelja s prognostičkom vrijednosti povećanog rizika smrti nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti. Povećan rizik smrti bio je povezan s krvnom grupom B, porastom vrijednosti RAP-a prvog dana studije u šestom satu, porastom plazmatske koncentracije aldosterona drugog dana studije, padom vrijednosti natrija u serumu trećeg dana studije i tahikardijom šestog dana studije. Model stupanjske regresije identificirao je i bazalnu vrijednost natrija u serumu kao pokazatelj povećanog rizika smrti nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti, ali bez statističke značajnosti ($p=0,125$). Porast vrijednosti RAP-a prvog dana studije u šestom satu za jednu mjernu jedinicu bio je povezan s povećanim relativnim rizikom smrti za 14,5% ($p=0,002$), pad vrijednosti natrija u serumu za jednu mjernu jedinicu trećeg dana studije povećao je relativni rizik smrti za 60,7% ($p=0,002$), dok je porast vrijednosti pulsa u minuti za jednu mjernu jedinicu šestog dana studije povećao relativni rizik smrti za 17,6% ($p=0,045$). Ovi rezultati upućuju na zaključak da su cirkulatorna disfunkcija i bubrežna funkcija povezani s lošijim ishodom bolesti bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.

Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom neosjetljivim na liječenje imaju lošu prognozu ishoda bolesti. Za sada nema prognostičkog modela ili ocjenske ljestvice sa sposobnošću ocjene individualnog ishoda bolesti.²⁴⁷ Prognostički model koji ujedinjuje nekoliko različitih skupina pokazatelja ishoda bolesti bio bi dobar instrument za individualnu procjenu ishoda bolesti. Posljednjih godina razvijeno je nekoliko prognostičkih modela procjene ishoda bolesti za skupinu bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom neosjetljivim na liječenje.^{73,248,249} Ta su istraživanja bila poticana potrebom dobrog planiranja i određivanja optimalnog vremena za transplantacijsko liječenje. Međunarodna mreža za transplantaciju organa (UNOS, United Network for Organ Sharing) od 2000. godine koristi MELD klasifikaciju (Model End Stage Liver Disease)⁷³ za procjenu težine ciroze jetre, kratkoročnog preživljenja (30 dana) i stratifikaciju kandidata za transplantaciju jetre odraslih. MELD klasifikacija uključuje slijedeće pokazatelje: logaritam serumske koncentracije kreatinina i bilirubina, INR omjera protrombinskog vremena i pridruženog broja bodova ovisno o etiologiji bolesti (holestaza 0 bodova, alkohol 0 bodova, ostalo 1 bod).

Evaluacija vrijednosti citiranih modela pokazala je važnost podjele između ocjene kratkoročnog i dugoročnog ishoda bolesti.²⁵⁰ Na nezavisno testiranom modelu u kojem je prognostički indeks bio definiran Child-Pugh brojem bodova, koncentracijom proteina u ascitesu, anamnestičkim podatkom o preboljeloj epizodi spontanog bakterijskog peritonitisa i daljnjoj konzumaciji alkohola Guardioli i suradnici²⁴⁷ pokazali su da zbroj ovih čimbenika značajno utječe na kratkoročno i dugoročno preživljenje bolesnika. Bolesnik s ascitesom neosjetljivim na liječenje i pridruženim Child-Pugh brojem bodova 10, pozitivnom anamnezom daljnje konzumacije alkohola, ali bez epizode spontanog bakterijskog peritonitisa i sa sadržajem proteina u ascitesu većim od 10 g/L ima očekivano trajanje života 3 godine. Ako isti bolesnik apstinira od pijenja alkohola, uz pozitivnu anamnezu preboljelog spontanog bakterijskog peritonitisa i sadržaj proteina u ascitesu manji od 10 g/L očekivano trajanje života je 3 mjeseca. Naši rezultati su konkordantni s opažanjem Guardioli i suradnika²⁵¹ koji su već ranije pokazali da serumska koncentracija

kreatinina nije imala prognostičku valjanost ishoda bolesti u skupini bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom neosjetljivim na liječenje, što se može objasniti činjenicom da većina bolesnika u tom stadiju ciroze jetre ima izvjestan stupanj oštećenja bubrežne funkcije, te da kreatinin kao nezavisna varijabla gubi diskriminacijsku vrijednost.

Ijperen i suradnici²⁵² nedavno su dokazali da MELD ima pouzdanu prognostičku valjanost kratkoročnog (7 dana i 42 dana) i dugoročnog preživljenja (365 dana) bolesnika sa cirozom jetre i krvarenjem iz varikoziteta jednjaka, neovisno o primjenjenom liječenju, te su ga predložili za instrument svrstavanja bolesnika u klinička istraživanja. Autori smatraju da je uvrštavanje kreatinina kao jednog od kriterija, uz bilirubin i protrombinsko vrijeme (koji su dijelovi Child-Pugh klasifikacije) rezultiralo stvaranjem boljeg prognostičkog instrumenta u odnosu na Child-Pugh klasifikaciju što je još jedan od dokaza o utjecaju bubrežne funkcije na kratkoročni ishod bolesti kod bolesnika sa cirozom jetre i razvijenim komplikacijama bolesti.

Korner i suradnici²⁵³ dokazali su da je među varijablama Child-Pugh klasifikacije albumin imao najmanju prognostičku valjanost. Uvrštavanjem serumske razine hijaluronske kiseline umjesto serumske vrijednosti albumina u Child-Pugh klasifikaciju autori su dokazali bolju prognostičku valjanost instrumenta u procjeni dugoročnog ishoda bolesti. Niska prognostička valjanost albumina može se pripisati: direktnom prijelazu u ascites, utjecaju promjene genske ekspresije za albumin u uvjetima izmjenjenog koloidno-osmotskog tlaka plazme i lažno niskoj vrijednosti albumina u plazmi,²²⁰ dugom poluživotu albumina, različitim laboratorijskim referentnim intervalima i loše određenim graničnim vrijednostima u samoj Child-Pugh klasifikaciji.^{73,254} Poput ascitesa i portalne encefalopatije plazmatska koncentracija albumina ovisi o pojavi nekih neovisnih komplikacija ili terapijskih intervencija (krvarenje, transfuzija koncentrata eritrocita, infuzija albumina).⁷³ S druge strane Sugimura i suradnici su dokazali prognostičku valjanost serumske koncentracije albumina.²⁵⁵ Prognostička vrijednost MELD klasifikacije kratkoročnog ishoda bolesti pokazala se boljom od Child-Pugh klasifikacije u studiji Malinchoca i suradnika.²⁵⁶ Autori MELD klasifikacije došli su do zaključka da nije moguće postaviti jedinstven prognostički model za etiološki različite jetrene bolesti i da model gubi na prognostičkoj valjanosti u procjeni dugoročnog ishoda bolesti,⁷³ što su potvrdili i rezultati studije Salerna i suradnika na skupini bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom neosjetljivim na liječenje nakon ugradnje transjugularne intrahepatalne portosistemne prenosnice.²⁵⁷ Prognostička valjanost MELD klasifikacije bila je bolja od prognostičke valjanosti Child-Pugh klasifikacije u procjeni kratkoročnog ishoda bolesti (3 mjeseca). Diskriminacijska vrijednost MELD klasifikacije je bila 0,81 i 0,71 za 6 i 12 mjesečni ishod bolesti, odnosno imala je istu prognostičku valjanost kao i Child-Pugh klasifikacija.

Tijekom desetogodišnjeg praćenja 107 bolesnika sa cirozom jetre, ascitesom neosjetljivim na liječenje i hepatorenalnim sindromom Ozdogan i suradnici²⁵⁸ registrirali su da je ishod bolesti bio povezan s tipom hepatorenalnog sindroma u trenutku postavljanja dijagnoze. Srednja vrijednost preživljenja bolesnika s hepatorenalnim sindromom tip 1 bila je 23 dana, a s tipom 2 185 dana ($p < 0,001$). Uz vrstu hepatorenalnog sindroma nezavisnu prognostičku valjanost ishoda bolesti imali su: Child-Pugh broj bodova (>9 , srednja vrijednost preživljenja 34 dana; ≤ 9 , srednja vrijednost preživljenja 256 dana; $p < 0,001$) i koncentracija natrija u serumu (<134 mmol/L, 64 dana; ≥ 134 mmol/L 259 dana; $p = 0,001$). Jedini

neovisni pokazatelj vjerojatnosti razvitka hepatorenalnog sindroma tip 1 od početnog tipa 2 bila je serumska koncentracija natrija (<130 mmol/L vjerojatnost 60% tijekom 365 dana; ≥ 130 mmol/L vjerojatnost 18% tijekom 365 dana; $p=0,01$). Citirani rezultati govore u prilog teze da ishod ciroze jetre s ascitesom neosjetljivim na liječenje i razvijenim hepatorenalnim sindromom ovisi o težini jetrene i bubrežne insuficijencije i prisutnosti hiponatrijemije, te da su bolesnici s hepatorenalnim sindromom tip 2 i hiponatrijemijom ugroženi mogućnošću nastanka hepatorenalnog sindroma tip 1.

Značajno zapažanje naše studije je činjenica da je model stupanjske regresije identificirao bazalnu vrijednost natrija u serumu kao pokazatelj povećanog rizika smrti nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti, ali bez statističke značajnosti ($p=0,125$). Porast vrijednosti RAP-a prvog dana studije u šestom satu za jednu mjernu jedinicu bio je povezan s povećanim relativnim rizikom smrti za 14,5% ($p=0,002$), pad vrijednosti natrija u serumu za jednu mjernu jedinicu trećeg dana studije povećao je relativni rizik smrti za 60,7% ($p=0,002$), dok je porast vrijednosti pulsa u minuti za jednu mjernu jedinicu šestog dana studije povećao relativni rizik smrti za 17,6% ($p=0,045$). Budući da su kriteriji dijagnoze hepatorenalnog sindroma bili razlog za ne uključivanje bolesnika u studiju, hiponatrijemija trećeg dana studije bila je čimbenik s najvećom prognostičkom vjerojatnosti razvitka hepatorenalnog sindroma i smrtnog ishoda bolesti u vremenskom intervalu od 30 dana.

8.7. Uloga sekundarnog hiperaldosteronizma i atrijskog natriuretičkog peptida u održavanju ravnoteže soli u cirozi jetre s ascitesom

8.7.1. Bazalne i kontrolne vrijednosti RAP i plazmatskih koncentracija aldosterona i ANP-a

Na početku studije nije registrirana statistički značajna razlika za bazalne vrijednosti RAP i plazmatske koncentracije aldosterona između skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid. Bazalnim mjerenjem RAP registrirana je statistički nesignifikantna ($p=0,120$), dvostruko viša srednja vrijednost za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($11,41 \pm 13,74$ ng/ml/h) u usporedbi sa skupinom mirovanje – paracenteza-albumin / plazma / želatina ($6,30 \pm 9,13$ ng/ml/h). Bazalnim mjerenjem plazmatske koncentracije aldosterona registrirana je statistički nesignifikantna ($p=0,253$), viša srednja vrijednost za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($1296,90 \pm 1545,13$ pmol/L) u usporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($839,90 \pm 1238,91$ pmol/L). Bazalnim mjerenjem plazmatske koncentracije ANP-a registrirana je statistički nesignifikantna ($p=0,245$), dvostruko niža srednja vrijednost za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($20,55 \pm 18,26$ pg/ml) u usporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($38,87 \pm 67,84$ pg/ml). Srednja vrijednost omjera ANP-a i aldosterona u plazmi bila je statistički nesignifikantno ($p=0,246$) dvostruko niža u skupini kretanje-paracenteza/furosemid ($0,35 \pm 0,65$) u odnosu na skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($0,68 \pm 1,13$). Bazalne vrijednosti RAP, plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a svim su bolesnicima određene prvog dana studije u 8 sati ujutro nakon prekonoćnog gladovanja i obaveznog mirovanja 24 sata za bolesnike iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina, te neograničenog kretanja za bolesnike iz skupine kretanje-

paracenteza/furosemid, osim tijekom 2 sata prije vađenja krvi (6-8 sati ujutro prvog dana studije).

Kod bolesnika sa cirozom jetre i prvom epizodom ascitesa, neliječenih diureticima RAP je do sada registriran u fiziološkim granicama¹⁶⁷ ili umjereno snižen¹⁶⁸. Skupina bolesnika s fiziološkim vrijednostima RAP-a i aldosterona u ležećem položaju imala je fiziološku aktivaciju RAA sustava testom opterećenja u sjedećem položaju.⁴⁰ Napredovanjem bolesti sve češćim epizodama dekompenzacije i liječenjem diureticima vrijednosti RAP-a postaju sve više, najviše su do sada registrirane kod bolesnika s hepatorenalnim sindromom.¹⁶⁸

Arterijska vazodilatacija i smanjen efektivni volumen arterijske krvi najvažniji su čimbenici aktivacije RAA sustava u cirozi jetre s ascitesom,¹⁵⁶ a fiziološki pokusi centralizacije krvotoka: postavljanje tijela u horizontalan položaj³⁹ i pokus imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata^{21,24} mogu suprimirati, ali ne i normalizirati RAP.¹⁶⁹ U završnoj fazi bolesti oba pokusa nisu suprimirala hiperaktivaciju RAA sustava,¹⁵⁶ što potvrđuju i rezultati naše studije. Bolesnici s obaveznim mirovanjem kroz 24 sata imalu su dvostruko niže, statistički nesignifikantne vrijednosti RAP, ali još uvijek 2-3 puta više od fizioloških vrijednosti. Napredovanjem bolesti i porastom volumena ascitesa od umjerenog do masivnog, bolesnici gube dnevni fiziološki ritam lučenja renina i aldosterona¹⁵⁶ hiperreninemija i hiperaldosteronizam su u trajnoj longitudinalnoj korelaciji, povećana sinteza i sekrecija aldosterona pod utjecajem su apsolutne vrijednosti renina i gubitka funkcije periodičnog lučenja.³⁹

Visoka plazmatska koncentracija aldosterona u cirozi jetre s ascitesom rezultat je povećane sinteze i sekrecije hormona i smanjenog jetrenog klirensa,¹⁵⁶ čija uloga je to značajnija što su vrijednosti aldosterona veće.¹⁵ Pokusi centralizacije krvotoka i inhibicije RAA sustava: β -blokadom,¹⁷⁰ pokusom imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata,²⁴ horizontalnim položajem tijela,³⁹ povećanjem cirkulirajućeg volumena krvi infuzijom albumina³⁴ i ugradnjom LeVeenove prenosnice^{25,107} doveli su do smanjenja plazmatske koncentracije aldosterona, ali ne i do njegove normalizacije, što potvrđuju i rezultati naše studije. Bolesnici s obaveznim mirovanjem kroz 24 sata imalu su dvostruko niže, statistički nesignifikantne vrijednosti plazmatske koncentracije aldosterona, ali još uvijek 2 puta više od fizioloških vrijednosti

Kod bolesnika sa cirozom jetre bez ascitesa plazmatska razina ANP-a je do sada registrirana umjereno povišenom^{21,154,169,174,175,177,178} ili normalnom.^{20,176} Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom imaju višu plazmatsku razinu ANP-a od zdravih dobrovoljaca i bolesnika u kompenziranoj fazi bolesti, s potpunim gubitkom dnevnog ritma lučenja hormona.¹⁷⁹ U većini studija registrirane povišene vrijednosti ANP-a bile su 1,5 do 4 puta veće od fizioloških vrijednosti zdravih dobrovoljaca. Bolesnici s ascitesom i bubrežnom insuficijencijom imaju plazmatske razine ANP-a kao i bolesnici bez bubrežne insuficijencije, ali signifikatno više od zdravih dobrovoljaca i bolesnika bez ascitesa. Povišena plazmatska razina ANP-a bolesnika s ascitesom ovisi o nekoliko čimbenika: 1.) povećanom volumenu krvi, 2.) efektivnoj hipovolemiji, 3.) hiperdinamskoj cirkulaciji, 4.) položaju tijela, 5.) intratorakalnom i 6.) intraabdominalnom tlaku.²⁷ Smanjenje unosa soli hranom¹⁸⁰ i primjena diuretika¹⁶⁶ značajno smanjuju plazmatsku razinu ANP-a kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.

Gines i suradnici¹⁹ dokazali su da bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom imaju povišene vrijednosti ANP-a zbog povećane sinteze i sekrecije, a ne zbog smanjenog katabolizma hormona u uvjetima kompromitirane jetrene funkcije. Povećana sinteza i sekrecija ANP-a prvenstveno su bile uzrokovane povećanim volumenom krvi i hiperdinamskom cirkulacijom (centralna hipervolemija) cirotičara. Fiziološki mehanizam daljnjeg povećanja sinteze i sekrecije ANP-a pokusima povećanja cirkulirajućeg volumena krvi u potpunosti je sačuvan. Plazmatska razina ANP-a raste u ležećem položaju bolesnika,¹⁶⁹ nakon povećanog unosa soli hranom,¹⁸¹ infuzijom fiziološke otopine,¹⁷⁸ primjenom mineralokortikoida,¹⁸² pokusom imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata¹⁸³ i ugradnjom peritoneovenske prenosnice.^{25,176} Dokazi da je plazmatska razina ANP-a značajno povezana s volumenom cirkulirajuće krvi,^{175,177} hematokritom,¹⁷⁵ srednjim tlakom u plućnoj arteriji,¹⁷⁵ promjerom lijevog atrija¹⁷⁷ i minutnim volumenom¹⁷⁵ potvrđuju važnost uloge centralne hipervolemije u povećanoj sintezi i sekreciji ANP-a u cirozi jetre s ascitesom.

Rezultati naše studije pokazuju da bolesnici sa cirozom jetre i masivnim ascitesom neosjetljivim na liječenje u Child-Pugh C stadiju bolesti imaju hiperreninemički sekundarni hiperaldosteronizam. Pokus centralizacije krvotoka obaveznim mirovanjem kroz 24 sata u skupini mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina pokazao je da bolesnici postižu statistički nesignifikantne, ali značajno (za RAP dvostruko) niže vrijednosti oba hormona. Mirovanje u horizontalnom položaju kroz 24 sata jednako je tako dovelo za statistički nesignifikatnog (ali gotovo dvostrukog) porasta bazalne vrijednosti plazmatske koncentracije ANP-a. Citirani rezultati naše studije govore u prilog teze povoljnog učinka mirovanja u krevetu na smanjenje aktivacije RAA sustava i porast sinteze i lučenja ANP-a kod bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom neosjetljivim na liječenje.

U pokusu produženog mirovanja u horizontalnom položaju tijekom 24 sata Trevisani i suradnici³⁸ zabilježili su značajno višu, *supranormalnu*,³⁸ natriurezu bolesnika s kompenziranom cirozom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce ($141,5 \pm 14,1$ vs $78,8 \pm 8,6$ mmol/dan; $p < 0,001$), bez razlika u diurezi i kalijurezi. Istovremeno su zabilježene niže vrijednosti RAP ($p < 0,02$) i plazmatske koncentracije aldosterona ($p < 0,09$), te značajno viša plazmatska razina ANP-a ($p < 0,05$) u skupini bolesnika. Natriureza je bila upravo srazmjerno povezana s ANP-om i omjerom plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a u obje skupine. Autori su zaključili da je *hipernatriureza* uz produženo mirovanje bolesnika s kompenziranom cirozom jetre povezana s povećanom sintezom i sekrecijom ANP-a uz normalne ili snižene vrijednosti aldosterona u uvjetima centralne redistribucije povećanog volumena krvi, te da je to mehanizam koji bolesnike održava kompenziranima.

Hemodinamskim i neurohumoralnim mjerenjima Moller i suradnici²⁵⁹ pokazali su da bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom imaju statistički značajno manje smanjenje centralnog volumena krvi u pokusu pasivnog podizanja gornjeg dijela tijela u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima (-19% naprama -34%, $p < 0,01$). Plazmatska razina noradrenalina porasla je podjednako u obje skupine, dok je porast aktivnosti RAA sustava bio statistički značajno veći u skupini bolesnika (+84% naprama +25%, $p < 0,01$). Autori su zaključili da je kardiovaskularni i neurohumoralni odgovor na promjenu položaja tijela poremećen kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, te da pasivno podizanje gornjeg dijela tijela dovodi do manjeg smanjenja centralnog volumena krvi u cirotičara zbog značajne autonomne aktivacije RAA sustava.

Rezultati naše studije govore u prilog teze da mirovanje u krevetu u horizontalnom položaju smanjuje aktivaciju RAA sustava. Iako do sada nije objavljena ciljana studija povoljnog učinka mirovanja u horizontalnom položaju na mobilizaciju masivnog ascitesa neosjetljivog na liječenje²⁶⁰ rezultati studija koje dokazuju da su uspravan položaj tijela⁴⁰ i umjerena fizička aktivnost^{9,40} doveli do značajne aktivacije RAA sustava u ciritičara s ascitesom indirektno upućuju na navedeni zaključak.²⁶⁰ Runyon smatra da su izneseni dokazi nedostatni za kliničku relevantnost utjecaja horizontalnog položaja tijela na mobilizaciju masivnog, na liječenje neosjetljivog ascitesa i da je pretpostavljen povoljan utjecaj horizontalnog položaja tijela ekstrapolacija njegove dokazane učinkovitosti u liječenju srčane insuficijencije.²⁶¹

Budući da je Trevisani dokazao da je horizontalan položaj tijela bolesnika sa cirozom jetre povezan s povećanom natriurezom,³⁸ neposredni dokaz povoljnog učinka horizontalnog položaja tijela na mobilizaciju ascitesa bilo bi povećanje natriureze. Poznato je da promjena položaja tijela duž uzdužne osovine (položaj ležeći na leđima, ležeći na trbuhu i ležeći postrance) ima značajan utjecaj na kardiovaskularne, endokrine i bubrežne pokazatelje.²⁶² Na skupini zdravih dobrovoljaca Pump i suradnici²⁶² pokazali su da je horizontalan položaj tijela ležeći na trbuhu bio povezan sa značajnim smanjenjem udarnog volumena ($p < 0,05$), porastom aktivnosti simpatičkog živčanog sustava ($p < 0,05$), perifernog vaskularnog otpora ($p < 0,05$) i plazmatske razine ANP-a ($p < 0,05$). U usporedbi s ležećim položajem na leđima, horizontalni položaj tijela ležeći na trbuhu doveo je porasta diureze ($p = 0,06$) i klirensa čiste vode ($p = 0,05$), dok je zabilježen porast natriureze bio statistički nesignifikantan ($p = 0,210$).

Skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina imala je statistički značajno ($p = 0,004$) nižu srednju vrijednost RAP ($4,19 \pm 6,02$ ng/ml/h) u usporedbi sa skupinom kretanje-paracenteza/furosemid ($12,04 \pm 12,54$ ng/ml/h) registriranu kontrolnim mjerenjem u šestom satu prvog dana studije. Odstranjenje 6 litara ascitesa paracentezom i nadoknada cirkulirajućeg volumena jednom od koloidnih otopina u skupini mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina doveli su do smanjenja vrijednosti RAP ($4,19 \pm 6,02$ ng/ml/h) u odnosu na bazalnu vrijednost registriranu na početku studije ($6,30 \pm 9,13$ ng/ml/h). U skupini kretanje-paracenteza/furosemid nije registrirana promjena kontrolne vrijednosti RAP u odnosu na bazalnu vrijednost.

Skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina imala je statistički značajno ($p = 0,016$) nižu vrijednost plazmatske koncentracije aldosterona ($504,83 \pm 891,25$ pmol/L) u usporedbi sa skupinom kretanje-paracenteza/furosemid ($1368,90 \pm 1556,76$ pmol/L) registriranu kontrolnim mjerenjem u šestom satu prvog dana studije. Odstranjenje 6 litara ascitesa paracentezom i nadoknada cirkulirajućeg volumena infuzijom jedne od koloidnih otopina u skupini mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina doveli su do smanjenja plazmatske koncentracije aldosterona ($504,83 \pm 891,25$ pmol/L) u odnosu na bazalnu vrijednost registriranu na početku studije ($839,90 \pm 1238,91$ pmol/L). U skupini kretanje-paracenteza/furosemid registriran je blagi porast plazmatske koncentracije aldosterona ($1368,90 \pm 1556,76$ pmol/L) u odnosu na bazalnu vrijednost ($1296,90 \pm 1545,13$ pmol/L).

Skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina imala je značajan, statistički nesignifikantan ($p = 0,056$) porast plazmatske razine ANP-a ($59,30 \pm 84,49$ pg/ml) u usporedbi

sa skupinom kretanje-paracenteza/furosemid ($21,70 \pm 18,85$ pg/ml) registriran kontrolnim mjerenjem u šestom satu prvog dana studije. Odstranjenje 6 litara ascitesa paracentezom i nadoknada cirkulirajućeg volumena jednom od koloidnih otopina u skupini mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina doveli su do porasta plazmatskog ANP-a ($59,30 \pm 84,49$ pg/ml) u odnosu na bazalnu vrijednost registriranu na početku studije ($38,87 \pm 67,84$ pg/ml). U skupini kretanje-paracenteza/furosemid nije registrirana promijena u kontrolnim vrijednostima ANP-a u odnosu na bazalne vrijednosti. Kontrolnim mjerenjem u šestom satu prvog dana studije registrirana je statistički značajno ($p=0,024$) viša vrijednost omjera ANP-a i aldosterona u plazmi (ANP/ALDO) za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($1,56 \pm 1,13$) u odnosu na skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($0,27 \pm 0,40$).

Kontrolna mjerenja drugog i trećeg dana studije registrirala su trajno više, statistički nesigifikantne vrijednosti RAP za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid. Kontrolnim mjerenjem šestog dana studije registriran je statistički značajan ($p=0,009$) porast vrijednosti RAP za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($19,78 \pm 14,46$ ng/ml/h) u odnosu na skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($10,40 \pm 9,99$ ng/ml/h). Registrirana vrijednost bila je i statistički značajno viša ($p=0,002$) u odnosu na bazalnu vrijednost registriranu prvog dana studije. Kontrolnim mjerenjem RAP za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina registriran je umjeren, trajan porast vrijednosti od drugog do šestog dana studije s najvišom vrijednosti registriranom šestog dana studije.

Kontrolna mjerenja drugog i trećeg dana studije registrirala su trajno više, statistički nesigifikantne vrijednosti plazmatske koncentracije aldosterona za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid. Kontrolnim mjerenjem šestog dana studije registrirana je statistički značajan ($p=0,041$) porast vrijednosti aldosterona u plazmi za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($2051 \pm 1568,45$ pmol/L) u odnosu na skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($1265,97 \pm 1260,96$ pmol/L). Registrirana vrijednost bila je statistički značajno viša ($p=0,05$) u odnosu na bazalnu vrijednost registriranu na početku studije. Kontrolna mjerenja plazmatske koncentracije aldosterona za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina registrirala su umjeren, trajan porast vrijednosti od drugog do šestog dana studije, s najvišom vrijednosti registriranom šestog dana studije.

Kontrolnim mjerenjima drugog, trećeg i šestog dana studije registrirane su niže, statistički nesigifikantne vrijednosti ANP-a u plazmi za skupine kretanje-paracenteza/furosemid u odnosu na skupinu mirovanje - paracenteza - albumin / plazma / želatina. U skupini mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina registrirane su niže vrijednosti ANP-a u odnosu na kontrolnu vrijednost nakon odstranjenja 6 litara ascitesa i nadoknade cirkulirajućeg volumena infuzijom jedne od koloidnih otopina u šestom satu prvog dana studije, ali nikad tako niske kao u skupini kretanje-paracenteza/furosemid.

Brzo i potpuno odstranjenje ascitesa praćeno je značajnim hemodinamskim i neurohumoralnim promjenama. Neke se mogu pripisati mehaničkim čimbenicima zbog smanjenja intraabdominalnog tlaka, dok su periferna vazodilatacija i značajno smanjenje RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona posljedica odgovora na stimulaciju srčanih volumnih receptora s inhibicijom simpatičkog vazokonstriktornog tonusa i inhibicijom

bubrežnog oslobađanja renina. Povećanje povrata venske krvi u desno srce i efektivnog volumena arterijske krvi odgovorni su za povećanu sintezu i sekreciju ANP-a koji doprinose daljnjoj inhibiciji RAA sustava.^{173,175,215} Masivni ascites doprinosi neravnoteži natriuretičkih i antinatriuretičkih čimbenika kod bolesnika sa cirozom jetre.²¹⁵ Povoljan učinak paracenteze na neurohumoralnu kontrolu ravnoteže soli u tijelu gubi se nakon 24 sata s povratkom neurohumoralnih pokazatelja na bazalne razine 6 dana nakon zahvata. Peltekian i suradnici²¹⁶ nisu registrirali promjene u ukupnom volumenu krvi, srčanom indeksu, glomerularnoj filtraciji, bubrežnom efektivnom protoku plazme, natriurezi, hematokritu, RAP-u i plazmatskim koncentracijama aldosterona, noradrenalina i ANP-a, nakon jednokratne paracenteze s odstranjenom 5 litara ascitesa, prije, 24 i 48 sati nakon zahvata.

Nakon jednokratne, potpune, brze paracenteze s odstranjenjem 250 mililitara ascitesa u minuti ($10,7 \pm 4,4$ L tijekom 64 ± 20 minuta) Pozzi i suradnici²⁰⁸ registrirali su značajno smanjenje intraabdominalnog i intratorakalnog tlaka, tlaka u desnom atriju i plućnog kapilarnog tlaka, bez promjene u frekvenciji rada srca. Porasli su volumen punjenja lijeve klijetke i minutni volumen, a smanjile su se periferna vaskularna rezistencija i srednji arterijski tlak. Uslijedilo je progresivno smanjenje RAP-a i aldosterona u plazmi, s postepenim porastom plazmatske razine ANP-a. RAP i aldosteron u plazmi imali su tendenciju smanjenja kroz slijedeća 24 sata, dok je razina ANP-a održavana na razini postignutoj neporedno nakon paracenteze. Nakon slijedeća 24 sata RAP i aldosteron imali su tendenciju rasta, dosegaši bazalnu vrijednost šestog dana pokusa, dok se vrijednost ANP-a smanjivala do bazalne vrijednosti u istom vremenskom intervalu.

U skupini od dvadeset i jednog bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom Panos i suradnici²⁰⁷ odstranili su 4-16 litara ascitesa jednokratnom paracentezom u vremenskom intervalu od 2 do 8 sati. Dva sata nakon početka paracenteze (srednja vrijednost odstranjenog ascitesa bila je 5,5 litara) zabilježen je porast plazmatske razine ANP-a i smanjenje RAP i plazmatske koncentracije aldosterona. Dvadeset i četiri i četrdeset i osam sati nakon početka zahvata plazmatska razina ANP-a bila je manja od bazalne ($p < 0,05$), dok su RAP i aldosteron imali tendenciju porasta. Autori su zaključili da su opisani rezultati indikativni za razvitak relativne hipovolemije i predložili su nadoknadu cirkulirajućeg volumena infuzijom 20% humanog albumina neposredno nakon paracenteze da bi se izbjegao njezin negativan učinak na hemodinamske i neurohumoralne pokazatelje 24-48 sati nakon zahvata.

Nakon početnog povoljnog učinka terapijska paracenteza je praćena pogoršanjem hemodinamskih i neurohumoralnih pokazatelja zbog značajne aktivacije RAA sustava i simpatičkog živčanog sustava jedan do šest dana nakon zahvata, s pogoršanjem bubrežne funkcije i daljnjim zadržavanjem natrija bubrežima, a time i ubrzanim ponovnim nakupljanjem ascitesa.³² Opisana komplikacija javlja se u oko 75% bolesnika ako nakon paracenteze ne uslijedi nadoknada cirkulirajućeg volumena.³⁴ Učestalost se značajno smanjuje istovremenom infuzijom 20% humanog albumina s malim sadržajem natrija,^{31,34,204,208-211,217,218} otopine dextrana,^{31,211,205} želatine^{31,210} ili škroba.²¹⁸

Odstranjenje ascitesa paracentezom može dovesti do razvitka lokalnih komplikacija (ne kontrolirano istjecanje ascitesa, krvarenje i/ili infekcija kože i potkožnog tkiva na mjestu punkcije) ili postparacenteznog cirkulatornog disfunkcijskog sindroma.²¹⁷ Opisane nuspojave su rijetke ako je zahvat izveden *lege artis*, a cirkulirajući volumen supstituiran infuzijom jedne od koloidnih otopina. Runyon i suradnici su pokazali da je liječenje

ascitesa diureticima povezano s porastom ukupnih bjelančevina u ascitesu i njihove opsoničke aktivnosti,²⁶³ dok su drugom studijom pokazali da opisanog učinka nema kod bolesnika liječenih paracentezom,²⁶⁴ te da bi se u potonjih češće mogao javljati spontani bakterijski peritonitis. Sola i suradnici su pokazali da terapijska paracenteza ne dovodi do kratkoročnog i dugoročnog povećanja rizika nastanka spontanog bakterijskog peritonitisa u skupini bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom.²¹⁴ Analizom kratkoročnog i dugoročnog ishoda bolesti u našoj skupini bolesnika nije utvrđena povezanost između učestalosti javljanja spontanog bakterijskog peritonitisa i primjenjenog načina liječenja.

Randomiziranom, kontroliranom studijom Gines i suradnici³⁴ usporedili su učinkovitost ponavljanih paracenteza s odstranjenjem 4-6 litara ascitesa s ili bez nadoknade cirkulirajućeg volumena otopinom 20% humanog albumina s malim sadržajem natrija. Uz infuziju albumina nije registrirana aktivacija RAA sustava, pogoršanje bubrežne funkcije i/ili hiponatrijemija. Autori su zaključili da je infuzija albumina imala povoljan učinak na hemodinamske pokazatelje povećanjem centralnog volumena krvi,²¹⁹ što je do sada višestruko dokazano u brojnim studijama. Skupinu od 18 bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom Luca i suradnici²⁰⁹ su nakon potpunog odstranjenja ascitesa podijelili u dvije skupine (s i bez infuzije 20% humanog albumina, u dozi 6 g/L ascitesa). U skupini bolesnika bez nadoknade cirkulirajućeg volumena infuzijom albumina, 24 sata nakon odstranjenja ascitesa, registrirano je značajno sniženje srčanog indeksa ($p < 0,05$) i plućnog kapilarnog tlaka ($p = 0,02$), uz značajan porast RAP-a i aldosterona u plazmi i značajno sniženje razine ANP-a. Bolesnici liječeni infuzijom albumina imali su značajan porast ANP-a i daljnje sniženje plazmatske koncentracije aldosterona.

Nekoliko je čimbenika u neposrednoj kontroli sekrecije ANP-a.¹³⁵ U in vitro pokusima rastezanje tkiva atrijski tlak dovodi do povećanog izlučivanja ANP-a.²³ U studijama na životinjskim modelima atrijski tlak¹³⁶ i/ili rastezljivost atrijske stijenke,¹³⁷ frekvencija kontrakcija atrijske stijenke,¹³⁶ intravaskularni volumen¹³⁸ i aktivnost baroreceptora¹³³ do sada su dokazani kao čimbenici u oslobađanju ANP-a u cirkulaciju. Budući da je rastezljivost atrijske stijenke dobar pokazatelj porasta intravaskularnog volumena¹³⁸ plazmatska razina ANP-a dobra je mjera popunjenosti cirkulacije, ona raste s porastom intravaskularnog volumena i obrnuto.¹³⁹ U srčanim bolestima ljudi podaci o kontroli otpuštanja ANP-a su i dalje podijeljeni: dokazana je važnost atrijskog tlaka punjenja¹⁴⁰ i rastezljivosti atrijske stijenke, odnosno atrijskog volumena punjenja.¹²⁸

Rezultati kontrolnih mjerenja RAP i plazmatskih koncentracija aldosterona i ANP-a u šestom satu prvog dana, te drugog, trećeg i šestog dana studije konkordantni su s rezultatima citiranih autora. Paracenteza i odstranjenje 6 litara ascitesa udružena s nadoknadom cirkulirajućeg volumena jednom od koloidnih otopina u različitim volumenima i sličnom onkotskom aktivnošću doveli su do smanjenja aktivnosti RAA sustava (statistički značajno niža vrijednost RAP i plazmatske koncentracije aldosterona) i značajnog, statistički nesignifikantnog ($p = 0,056$) porasta plazmatske razine ANP-a. Šestog dana studije vrijednosti sva tri hormona vratile su se na razinu registriranu bazalnim mjerenjem na početku studije za bolesnike u skupini mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina. Posljednjim mjerenjem šestog dana studije registrirane vrijednosti su bile statistički značajno niže od vrijednosti RAP i plazmatske koncentracije aldosterona u usporedbi sa bolesnicima iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid. Povoljan učinak odstranjenja 6 litara ascitesa i

nadoknada cirkulirajućeg volumena infuzijom jedne od koloidnih otopina na plazmatsku razinu ANP-a nestao je šestog dana studije.

Budući da određen broj bolesnika razvije postparacentezni cirkulacijski disfunkcijski sindrom unatoč nadoknade cirkulirajućeg volumena infuzijom koloidne otopine nakon odstranjenja ascitesa, čitav je niz pokusnih i kliničkih istraživanja usmjeren prema razvitku novih terapijskih protokola. Posebno mjesto zauzimaju istraživanja uspješnosti deriviranja ascitesa putem transjugularne intrahepatalne portosistemne prenosnice (TIPS). Sjeverno američkom studijom liječenja ascitesa neosjetljivog na liječenje (North American Study of Treatment for Refractory Ascites-NASTRA) Sanyal i suradnici²⁶⁵ dokazali su da je TIPS učinkovitiji u prevenciji ponovnog nakupljanja masivnog ascitesa u usporedbi s paracentezom i potpunim odstranjenjem ascitesa, no između uspoređivanih skupina bolesnika nije bilo razlike u ishodu bolesti. U studiji usporedbe uspješnosti liječenja masivnog ascitesa neosjetljivog na liječenje TIPS-om i paracentezom s odstranjenjem 6 litara ascitesa uz nadoknadu cirkulirajućeg volumena infuzijom 20% humanog albumina Gines i suradnici dokazali su da ugradnja TIPS-a smanjuje postotak ponovnog nakupljanja masivnog ascitesa i rizika nastanka hepatorenalnog sindroma. TIPS nije pokazao učinak na ishod bolesti i bio je povezan s većom učestalosti razvitka portalne encefalopatije i većom cijenom liječenja u usporedbi s paracentezom i primjenom albumina.²⁶⁶

Iako su Runyon i suradnici i dalje uporni u osporavanju vrijednosti nadoknade cirkulirajućeg volumena humanim albuminom nakon odstranjenja 4-6 litara ascitesa paracentezom, u smjernicama liječenja masivnog ascitesa neosjetljivog na liječenje iz 1998. godine²⁶¹ i ova skupina autora preporuča za volumen odstranjenog ascitesa veći od 5 litara po jednoj seansi paracenteze nadoknadu cirkulirajućeg volumena infuzijom 50 grama humanog albumina. Osnovna zamjerka ove skupine autora na upotrebu albumina u nadoknadi cirkulirajućeg volumena nakon odstranjenja ascitesa paracentezom su cijena liječenja²⁶¹ i spoznaje o povećanoj razgradnji albumina nakon intravenske primjene^{267,268} i smanjenoj sintezi u kulturi stanica s povećanom koncentracijom albumina.²²⁰

U svrhu nadoknade cirkulirajućeg volumena nakon odstranjenja ascitesa paracentezom otopine dekstrana i želatine treba primjenjivati u znatno većem volumenu od 20% humanog albumina. Epstein smatra da brza primjena velikog volumena otopine dekstrana ili želatine može dovesti do porasta cirkulirajućeg volumena krvi i krvnog tlaka, što može rezultirati nastankom krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Autor preporuča primjenu polovine potrebne doze neposredno nakon odstranjenja ascitesa, a drugu polovinu doze nakon 6 sati.²⁶⁹ U našoj studiji bolesnici su primili 200 ml 20% humanog albumina, 600 ml svježe smrznute plazme i 900 ml otopine želatine tijekom 2 sata nakon istjecanja 6 litara ascitesa. Ni jedna od navedenih doza nije izazvala nastup krvarenja iz varikoziteta jednjaka.

8.7.2. Renin aldosteron os

Sekundarni hiperaldosteronizam bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom uzrokovan je povećanom sintezom i sekrecijom renina, a rezultira poremećenom ravnotežom soli i vode.²⁷⁰ Napredovanjem bolesti i porastom volumena ascitesa od umjerenog do masivnog, bolesnici gube dnevni fiziološki ritam lučenja renina i aldosterona¹⁵⁶ hiperreninemija i hiperaldosteronizam su u trajnoj longitudinalnoj korelaciji, povećana sinteza i sekrecija

aldosterona pod utjecajem su apsolutne vrijednosti renina i gubitka funkcije periodičnog lučenja.³⁹

Pretpostavku da je RAP odraz arterijske volemije, a plazmatska koncentracija ANP-a arterijalnog punjenja potvrđuju rezultati naše studije. Mirovanje u horizontalnom položaju 24 sata bilo je povezano s povećanjem centralne volemije i manjim vrijednostima RAP ($p=0,120$), te višim vrijednostima ANP-a ($p=0,253$) u bazalnom mjerenju prvog dana studije. Odstranjenje 6 litara ascitesa paracentezom i nadoknada cirkulirajućeg volumena infuzijom jedne od koloidnih otopina dovela je do daljnjeg povećanje centralne volemije, još nižih vrijednosti RAP ($p=0,004$) i još viših vrijednosti plazmatske koncentracije ANP-a ($p=0,056$) registrirane kontrolnim mjerenjem u šestom satu prvog dana studije. Povoljan učinak primijenjene terapijske intervencije na razine navedenih hormona nestao je do šestog dana studije, razina RAP je porasla, no i dalje je bila statistički značajno niža ($p=0,009$) u usporedbi s bolesnicima iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid, a razina ANP-a bila je niža, ali značajno, iako statistički nesignifikantno viša ($p=0,176$) od vrijednosti za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid, uz neograničeno kretanje bolesnika.

Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona bila je statistički značajna za skupine mirovanje – paracenteza – albumin / plazma / želatina i kretanje –paracenteza / furosemid u bazalnom mjerenju prvog dana studije i u kontrolnim mjerenjima u šestom satu prvog dana, te drugog, trećeg i šestog dana studije. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona bila je značajnija za bolesnike iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid u bazalnom mjerenju ($p<0,001$) i u svim kontrolnim mjerenjima ($p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,002$). Utjecaj uspravnog položaja tijela i umjerene fizičke aktivnosti (neograničeno kretanje tijekom studije) vidljivo je i u povezanosti RAP i plazmatske koncentracije aldosterona za bolesnike iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina. Povezanost je to značajnija što su bolesnici više vremena u uspravnom položaju tijela i nemaju ograničenja u kretanju: kontrolna mjerenja drugog ($p=0,001$), trećeg ($p<0,001$) i šestog ($p<0,001$) dana studije.

8.7.3. Povezanost između aktivnosti neurohumoralnog sustava i glomerularne filtracije

Bolesnici iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid imali su statistički značajno niže vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka u kontrolnim mjerenjima u šestom satu prvog dana ($p<0,001$), trećeg ($p<0,001$) i šestog ($p<0,001$) dana studije i klirensa kreatinina ($p=0,005$) šestog dana studije. Promatrana povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina bila je upravo srazmjerna tijekom čitave studije za obje skupine bolesnika. Statistički značajna povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid registrirana je šestog dana studije ($p=0,043$). Analizirajući povezanost srednjeg arterijskog tlaka i volumena urina utvrdili smo upravo srazmjernu, statistički nesignifikantnu povezanost u bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom studije za obje skupine bolesnika.

Niže vrijednosti krvnog tlaka bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, uzrokovane učinkom endogenih vazodilatatora, prvenstveno dušikovog oksida,⁷ uz preraspodjelu efektivnog volumena arterijske krvi u druge prostore dovode do smanjenja perfuzije bubrega i glomerularne filtracije i povećane reapsorpcije natrija u proksimalnom kanaliću.

Istovremena aktivacija simpatičkog živčanog sustava i smanjen sadržaj natrija u glomerularnom filtratu u distalnom kanaliću aktiviraju RAA sustav, rezultirajući s hiperreninemičkim hiperaldosteronizmom. Patološka produkcija i sekrecija drugih neurohumoralnih čimbenika (glukagon, hormon rasta, paratiroidni hormon i prostaglandini) ima ulogu u aktivaciji RAA sustava.¹⁵³

Promatrane povezanosti između RAP i klirensa kreatinina, te plazmatske koncentracije aldosterona i klirensa kreatinina bile su obrnuto srazmjerne za obje skupine bolesnika tijekom studije. Statistički značajna povezanost između RAP i klirensa kreatinina registrirana je za bolesnike iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid bazalnim mjerenjem prvog dana ($p=0,032$) i kontrolnim mjerenjem trećeg dana ($p=0,042$) studije; te između plazmatske koncentracije aldosterona i klirensa kreatinina kontrolnim mjerenjem trećeg dana ($p=0,046$) studije.

Registrirana je statistički značajna, obrnuto srazmjerna povezanost između RAP i volumena urina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid trećeg ($p=0,032$) i šestog ($p=0,032$) dana studije; između plazmatske koncentracije aldosterona i volumena urina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid trećeg ($p=0,032$) i šestog ($p=0,041$) dana studije; i između plazmatske koncentracije aldosterona i volumena urina za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina šestog dana ($p=0,041$) studije. Porast vrijednosti plazmatske koncentracije aldosterona u ovoj skupini šestog dana studije i njegova statistički značajna povezanost s volumenom urina dokaz su teze o povezanosti aktivacije RAA sustava i glomerularne filtracije. Sabljar-Matovinović²⁷¹ je pokazala na skupini bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre da visokoreninemični bolesnici imaju najnižu vrijednost glomerularne filtracije mjerenu klirensom endogenog kreatinina. Autorica je u istoj skupini bolesnika pri hranjenju s redukcijom soli u hrani registrirala aktivaciju RAA sustava i obrnuto srazmjernu povezanost s vrijednosti glomerularne filtracije. Siringo i suradnici²⁷² nedavno su pokazali da odstranjenje velike količine ascitesa ($11,8 \pm 2,3$ L) i nadoknada cirkulirajućeg volumena infuzijom 20% humanog albumina ($97,1 \pm 16,7$ g po bolesniku) dovode do statistički značajne i perzistentne bubrežne arterijske vazodilatacije. Bubrežna vazokonstrikcija registrirana je uz ponovno nakupljanje ascitesa što govori u prilog zanačajnog utjecaja samog ascitesa na bubrežnu hemodinamiku.

Umjerena fizička aktivnost nema utjecaja na glomerularnu filtraciju i bubrežnu ekskretornu funkciju u zdravlju. U skupini od 21 bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom Salo i suradnici⁹ su pokazali da je umjereno fizičko opterećenje cikloergometrom u sjedećem položaju povezano sa značajnim porastom krvnog tlaka, frekvencije rada srca i plazmatske koncentracije renina, aldosterona i noradrenalina. Plazmatska razina ANP-a nije se značajnije promijenila. Kod bolesnika s fiziološkim i umjereno povišenim vrijednostima antinatriuretičkih hormona u mirovanju i opterećenju nije zabilježen utjecaj na bubrežnu funkciju. U skupini bolesnika sa značajnom aktivacijom RAA sustava i simpatičkog živčanog sustava opterećenje je bilo povezano sa značajnim sniženjem klirensa kreatinina, klirensa čiste vode i natriureze.

U našoj studiji registrirana je upravo srazmjerana, statistički nesignifikantna povezanost između plazmatske razine ANP-a i klirensa kreatinina za obje skupine bolesnika bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom studije. Analiza upravo srazmjerne povezanosti između

plazmatske razine ANP-a i volumena urina nije imala statističke značajnosti za obje skupine bolesnika u bazalnim i kontrolnim mjerenjima.

Učinak ANP-a u bubregu uključuje porast bubrežnog protoka plazme, porast glomerularne filtracije, smanjenje reapsorpcije natrija duž nefrona, smanjenje reapsorpcije vode posredovane s ADH i smanjuje lučenje renina. Istovremeno inhibira sintezu i lučenje aldosterona, ADH i vazokonstriktorni učinak angiotenzina II i noradrenalina. Porast bubrežnog protoka plazme uzrokovan je neposrednim učinkom ANP-a na bubrežne krvne žile, a porast glomerularne filtracije djelomična je posljedica neposrednog učinka ANP-a na glomerul, a djelomično učinka na porast bubrežnog protoka plazme.¹⁴⁷ Budući da je moguće dokazati porast glomerularne filtracije s porastom diureze bez porasta bubrežnog protoka plazme, to je posredni pokazatelj da ANP ima neposredan učinak na glomerul.¹⁴⁸ Porast glomerularne filtracije povećava sadržaj natrija u filtratu i može djelomično objasniti natriuretički učinak ANP-a.

ANP-om posredovana diureza i natriureza daleko su veće od onih izazvanih drugim pokusima koji povećavaju glomerularnu filtraciju.¹⁴¹ Intravenska primjena ANP-a u dozi koja ne povećava glomerularnu filtraciju dovodi do značajne diureze i natriureze.²⁶ Učinak ANP-a na medularni dio vaza rekta mogao bi dovesti do porasta medularnog protoka krvi bez povećanja ukupnog bubrežnog protoka krvi i uzrokovati povećanu diurezu i natriurezu.¹⁴⁰ Točan mehanizam kojim ANP povećava glomerularnu filtraciju za sada je nepoznat. ANP izaziva vazodilataciju aferentne arteriole i vazokonstrikciju eferentne arteriole¹⁴¹ što rezultira porastom hidrauličkog tlaka na glomerularnoj bazalnoj membrani i dovodi do porasta glomerularne filtracije. Neposredni učinak ANP-a na glomerularne mezangijske stanice dovodi do relaksacije i vjerojatno porasta koeficijenta glomerularne ultrafiltracije.¹⁴⁸

8.7.4. Povezanost između aktivnosti neurohumoralnog sustava i prometa vode bubrezima

Osmolalni klirens je hipotetski volumen plazme potpuno pročišćen od otopljenih tvari u jedinici vremena, izražen u ml/min, odnosno, to je volumen urina potreban za izoosmotski klirens otopljenih tvari u plazmi. Kada je minutna diureza manja od osmolalnog klirensa znači da je formiran hiperosmolalan urin, tj. nema vodene diureze. Registrirali smo stabilan porast osmolalnog klirensa za sve bolesnike prvog ($0,97 \pm 0,53$ ml/min), drugog ($1,49 \pm 0,88$ ml/min), trećeg ($1,34 \pm 0,65$ ml/min) i šestog ($1,41 \pm 0,65$ ml/min) dana studije. Usporedbom osmolalnog klirensa sa srednjim vrijednostima minutne diureze za sve bolesnike prvoga ($0,55$ ml/min), drugog ($0,98$ ml/min), trećeg ($0,98$ ml/min) i šestog ($0,99$ ml/min) dana studije, osmolalni klirens bio je trajno povišen jednako kao i za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/fursemid u odnosu na minutnu diurezu. Između skupina nije bilo statistički značajne razlike u osmolalnom klirensu.

Tijekom naše studije registrirali smo upravno srazmjernu, statistički nesignifikantnu povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i osmolalnog klirensa, kao i plazmatske razine ANP-a i osmolalnog klirensa. Obrnuto srazmjerna povezanost između RAP i osmolalnog klirensa bila je statistički značajna za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid trećeg dana studije ($p=0,025$), kao i obrnuto srazmjerna povezanost između plazmatske koncentracije

aldosterona i osmolalnog klirensa za istu skupinu bolesnika trećeg ($p=0,011$) i šestog ($p=0,030$) dana studije.

U lučenju urina, trajna i zadana vrijednost je količina izlučenih otopljenih tvari u njemu. Klirens čiste vode je hipotetska vrijednost, kod koje je voda izlučena tijekom stvaranja hipoosmolalnog urina, tj. u suvišku u odnosu na količinu koja bi bila potrebna za formiranje izoosmotskog urina. U formiranju hiperosmolalnog urina voda se reapsorbira u kanalićima i klirens čiste vode ima negativan predznak. Negativan klirens čiste vode kvantifikacija je količine vode koja je reapsorbirana u kanalićima nefrona tijekom stvaranja hiperosmolalnog urina, tj. hipotetski volumen vode koji je sačuvan u odnosu na vodu koja bi bila izlučena da je urin izoosmolalan.

Bazalnim i kontrolnim mjerenjima klirensa čiste vode registrirane su trajno negativne vrijednosti (negativan klirens čiste vode) bez obzira na primijenjen protokol liječenja. Tijekom studije nije bilo statistički značajne razlike u klirensu čiste vode među skupinama. Analiza povezanosti klirensa čiste vode s bazalnim i kontrolnim vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka, RAP, plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a pokazala je obrnuto srazmjernu, statistički nesigificantnu povezanost za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid.

Formiranje hiperosmolalnog urina posljedica je neosmotske hipersekrecije i aktivnosti antidiuretskog hormona, smanjene dostave glomerularnog filtrata u dilucijski dio nefrona, pojačane aktivnosti bubrežnog simpatičkog živčanog sustava i izostalog kontraregulatornog učinka bubrežnih prostaglandina.²⁶⁹ Nijedan od primijenjenih terapijskih modela nije utjecao na ove patogenetske mehanizme, odnosno svi su bili praćeni nezadovoljavajućom vodenom diurezom. Registriran porast plazmatske razine ANP-a u šestom satu prvog dana studije za bolesnike iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina nije rezultirao porastom klirensa čiste vode. Učinak ANP-a u bubregu uključuje porast bubrežnog protoka plazme, porast glomerularne filtracije, smanjenje reapsorpcije natrija duž nefrona, smanjenje reapsorpcije vode posredovano s ADH u kortikalnom dijelu sabirnog kanalića i smanjuje lučenje renina. Krajnja posljedica nemogućnosti izlučivanja vode je dilucijska hiponatrijemija za koju smo u našoj studiji pri analizi kratkoročnog ishoda bolesti pokazali da povećava relativni rizik smrti za 60,7% ($p=0,002$).

8.7.5. Povezanost između volumena urina i prometa natrija i kalija bubrežima

Opažen porast vrijednosti ANP-a nakon paracenteze i nadoknade cirkulirajućeg volumena jednom od koloidnih otopina kod bolesnika iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina potvrđuje tezu o postojanju srčane rezerve za povećanom sintezom i sekrecijom ANP-a kod bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom u Child-Pugh C stadiju bolesti. Ako se ovim rezultatima pribroji i statistički značajan pad vrijednosti RAP i plazmatske koncentracije aldosterona naša studija je dokazala da naglo smanjenje tlaka u trbušnoj šupljini dovodi do povećanja venskog priliva u desno srce i efektivnog volumena krvi. Posredno se može zaključiti da masivni ascites doprinosi poremećaju ravnoteže između natriuretičkih i antinatriuretičkih čimbenika.

Tijekom svakodnevne uobičajne aktivnosti zdravi dobrovoljci (čovjek je fiziološki $\frac{2}{3}$ dana u uspravnom položaju) imaju najveću natriurezu između 16 i 23 sata, a najnižu tijekom noći.¹⁷⁹ Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom nemaju fiziološki dnevni ritam lučenja ANP-a i natriureze, uz značajno više vrijednosti RAP i plazmatske koncentracije aldosterona tijekom dana i kretanja u odnosu na noćno mirovanje. U studiji Panosa i suradnika¹⁷⁹ plazmatska razina ANP-a bila je upravo srazmjerno povezana s natriurezom između ponoći i 8 sati ujutro i između 16 sati i ponoći, što govori u prilog tvrdnje da kod bolesnika s ascitesom ANP ima natriuretski učinak tijekom noći uz smanjene aktivnosti RAA sustava u ležećem položaju.

Ponavljajući pokus stajanja tijekom 2 sata i horizontalnog položaja nakon slijedeća 2 sata u skupinama bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom i zdravih dobrovoljaca Bernardi i suradnici³⁹ su pokazali da bolesnici s ascitesom u stajanju imaju značajnije nižu natriurezu uz značajno više vrijednosti plazmatskog ANP-a, aldosterona i noradrenalina u odnosu na zdrave dobrovoljce. Nije bilo razlike u glomerularnoj filtraciji između skupina. U horizontalnom položaju u obje skupine je zabilježen porast natriureze, bolesnici s ascitesom nikada nisu dostigli vrijednosti zdravih dobrovoljaca, unatoč daljnjem porastu plazmatske razine ANP-a i sniženju plazmatske koncentracije aldosterona i noradrenalina. Unatoč značajnim promjenama u plazmatskim koncentracijama ANP-a i aldosterona u skupini bolesnika, omjer plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a koji je bio obrnuto srazmjerno povezan s natriurezom, ostao je značajno povišen u oba položaja tijela. Autori su zaključili da sačuvan fiziološki mehanizam povećane sinteze i sekrecije ANP-a u horizontalnom položaju tijela, nije dostatan za nadvladavanje antinatriuretičkog učinka hiperaldosteronizma kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.³⁹

Promatrajući vrijednosti filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom bazalnim i kontrolnim mjerenjima trećeg i šestog dana studije registrirali smo stabilno kretanje količine filtriranog natrija tijekom studije za bolesnike iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina, za razliku od bolesnika iz skupine kretanje-paracenteza-furosemid kod kojih je registriran značajan pad vrijednosti količine filtriranog natrija šestog dana studije. Bolesnici iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina imali su statistički značajno višu ($p=0,005$) vrijednost filtriranog natrija ($8,72\pm 3,37$ mmol/min) u odnosu na bolesnike iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid ($5,97\pm 3,02$ mmol/min), kao i statistički značajno veću ($p=0,032$) natriurezu ($5,38\pm 3,57$ mmol/min) u usporedbi s bolesnicima iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid ($3,30\pm 2,78$ mmol/min). Promatrana povezanost između količine filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom bila je upravo srazmjerna tijekom čitave studije, a statistički značajna za obje skupine šestog dana studije ($p<0,001$, $p<0,001$). Promatrana povezanost između volumena urina i natriureze bila je upravo srazmjerna za obje skupine bolesnika tijekom studije, a statistički značajna povezanost registrirana je za obje skupine trećeg i šestog dana studije ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$).

Statistički značajno nižu vrijednost količine filtriranog kalija ($p=0,004$) imali su bolesnici iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid ($0,20\pm 0,09$ mmol/min) u uporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($0,29\pm 0,12$ mmol/min) šestog dana studije. Iako je registriran porast vrijednosti kalijurije i omjera natrija i kalija izlučenog

urinom šestog dana studije nije bilo statistički značajne razlike između skupina za obje promatrane vrijednosti.

Analizom dnevnih varijacija ravnoteže natrija i kalija na skupinama zdravih dobrovoljaca, bolesnika sa cirozom jetre bez ascitesa i s prisutnim ascitesom Trevisani i suradnici nisu registrirali povezanost između količine filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom.²²⁷ U uvjetima sačuvane bubrežne perfuzije natriureza ovisi o tubularnim mehanizmima, odnosno količina filtriranog natrija ne kontrolira natriurezu. Bolesnici iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid imali su statistički značajno nižu vrijednost količine filtriranog natrija i natriureze šestog dana studije, uz statistički značajnu hipotenziju, tahikardiju i smanjenu glomerularnu filtraciju. U tim uvjetima smanjene perfuzije bubrega registrirana je statistički značajna povezanost između količine filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom šestog dana studije. Iako su bolesnici iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina imali kliničke i laboratorijske pokazatelje sačuvane bubrežne perfuzije i vrijednosti glomerularne filtracije, šestog dana studije zabilježili smo statistički značajnu povezanost između količine filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom što je bio indirektni pokazatelj kompromitirane bubrežne perfuzije.

Kortizol je važan čimbenik u fiziološkom dnevnom ritmu kaliureze.^{227,274} U skupini bolesnika sa cirozom jetre bez ascitesa Trevisani je uočio minimalne promjene u dnevnom ritmu i povezanosti između plazmatskih koncentracija kortizola i kaliureze i zaključio da u toj skupini bolesnika neki drugi čimbenici preuzimaju značajnu ulogu u izlučivanju kalija bubrežima.²²⁷ U skupini bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom opažen je potpuni gubitak povezanosti između dnevnog ritma lučenja kortizola (koji je ostao u fiziološkim intervalima) i kaliureze. Mi smo kao i Trevisani uočili upravno srazmjernu povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i kaliureze. Naši rezultati pokazuju da sadržaj natrija u filtratu u distalnom kanaliću i količina natrija izlučenog urinom nisu imali utjecaja na kaliurezu. U obje skupine bolesnika registrirali smo potpunu desinhronizaciju između ove dvije funkcije. U zdravih dobrovoljaca kaliureza je obrnuto srazmjerno povezana s volumenom urina i natriurezom koji su u dnevnom ritmu najniži noću.¹⁷⁹ U obje skupine naših bolesnika kaliureza je bila upravno srazmjerno povezana s volumenom urina.

8.7.6. Učinak aldosterona na distalni kanalić nefrona

Kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom plazmatska koncentracija aldosterona i natriureza obrnuto su srazmjerne.³⁹ Uloga hiperaldosteronizma u zadržavanju natrija bubrežima i nakupljanju ascitesa predmet je brojnih istraživanja nekoliko desetljeća. Većina istraživanja fokusirana je na pitanje mjesta povećane reapsorpcije natrija duž nefrona. Povećana reapsorpcija natrija dominira u proksimalnom kanaliću kod bolesnika s hipotenzijom,¹⁶³ ugroženom perfuzijom bubrega,¹⁶⁴ aktivacijom simpatičkog živčanog sustava¹⁷⁰ i povišenom razinom endotelina,¹⁷¹ dok je značajnija u distalnom kanaliću uz sačuvanu glomerularnu filtraciju i dostatnu dostavu natrija glomerularnim filtratom.¹⁶⁴ Uloga hiperaldosteronizma u zadržavanju natrija bubrežima kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom dovedena je u pitanje nakon studije Rosoffa i suradnika¹⁵ koji su pokazali da primjenom aminoglutetimida, inhibitora sinteze aldosterone, nije došlo do porasta natriureze. U studiju su bili uključeni bolesnici s uznapredovalom cirozom jetre i masivnim

ascitesom, uz hipotenziju i hipoperfuziju bubrega, kod kojih je prevladavala povećana reapsorpcija natrija u proksimalnom kanaliću. Gentilini i suradnici¹⁷² pokazali su da uz primjenu niskih doza kaptoprila i smanjenje plazmatske koncentracije aldosterona, iako bez hipotenzije, kaptoprilom posredovano smanjenje glomerularne filtracije uzrokuje neovisno povećanje reapsorpcije natrija u proksimalnom kanaliću.

Plazmatska koncentracija aldosterona i natriureza bile su obrnuto srazmjerno povezane za obje skupine bolesnika u bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom naše studije. Statistički značajna povezanost registrirana je za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($p=0,002$) šestog dana studije. Promatrana povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i kalijureze bila je upravo srazmjerna tijekom studije za obje skupine bolesnika, ali bez statističke značajnosti. Obrnuto srazmjerna povezanost između natriureze i plazmatske koncentracije aldosterona potvrđuju tezu da je aldosteron jedan od važnijih modulatora ravnoteže soli u cirozi jetre s masivnim ascitesom. Trevisani i suradnici registrirali su istu povezanost u skupini bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom i bez prisutnog ascitesa uz smanjen omjer natrija i kalija izlučenog urinom.²²⁷ Trevisani smatra da je razlog u povećanoj tubularnoj osjetljivosti na aldosteron kao što su sugerirale i neke ranije studije, a dodatna potvrda u njegovoj studiji bio je i porast vrijednosti učinka aldosterona na distalni kanalić nefrona. Učinak aldosterona na distalni kanalić nefrona ovisi o plazmatskoj koncentraciji aldosterona, njegovoj aktivnosti izraženoj izračunatim parametrom doprinosa aldosterona kalijuriji (omjer uključuje utjecaj sadržaja natrija u filtratu i zamjenu kalijevog iona u distalnom kanaliću) i učinkovitost izraženu izračunatim parametrom učinka aldosterona na distalni kanalić (umnožak plazmatske koncentracije aldosterona i omjera natrija i kalija izlučenog urinom).

Važno zapažanje naše studije je upravo srazmjerna povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i doprinosa aldosterona kalijurezi za obje skupine bazalnim i kontrolnim mjerenjima trećeg i šestog dana bolesti. Povezanost je bila statistički značajna za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($p<0,001$) trećeg dana studije, a za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid trećeg ($p=0,001$) i šestog ($p=0,003$) dana studije. Ovi rezultati potvrđuju tezu da je aldosteron značajan čimbenik u regulaciji lučenja kalija kod bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom. Iako su bolesnici iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina imali statistički značajno nižu plazmatsku koncentraciju aldosterona šestog dana studije ($p=0,041$) i sačuvanu perfuziju bubrega njegova trajno povišena plazmatska koncentracija dovela je do povećanog učinka na distalni kanalić.

Iako 70% bolesnika sa cirozom jetre i prvom epizodom ascitesa, u ležećem položaju ima plazmatsku koncentraciju aldosterona u fiziološkim granicama,¹⁶⁷ natriureza im je obrnuto srazmjerna plazmatskoj koncentraciji aldosterona, najvjerojatnije zbog povećane tubularne osjetljivosti na učinak aldosterona.^{164,167} Prema rezultatima Bernardija i suradnika¹⁵⁶ pri bilo kojoj plazmatskoj koncentraciji aldosterona natriureza bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, uz normotenziju i sačuvanu bubrežnu perfuziju iznosila je $\frac{1}{4}$ natriureze zdravih dobrovoljaca uz isti unos natrija hranom. Patogeneza zadržavanja natrija bubrežima bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom višestruka je.³⁹ U ležećem položaju bolesnici s ascitesom mogu udvostručiti natriurezu u odnosu na uspravan položaj tijela.³⁹ Nasuprot bolesnicima s kompenziranom cirozom jetre,³⁷ bolesnici s ascitesom bez obzira na položaj tijela nikada ne postižu vrijednosti natriureze zdravih dobrovoljaca. Najvjerojatniji razlog je

nedostatak supresije antinatriuretskih čimbenika, među kojima aktivacija RAA sustava ima najznačajniju ulogu. Za razliku od bolesnika s kompenziranom cirozom jetre³⁷ ležećim položajem potaknuta povećana sekrecija ANP-a bila je nadvladana aktivnošću RAA sustava u bolesnika s ascitesom.³⁹ Signifikantan porast natriureze u ležećem položaju nekih bolesnika s ascitesom autori³⁹ su pripisali: 1.) smanjenju lučenja aldosterona; 2.) povećanoj sekreciji ANP-a i 3.) porastu glomerularne filtracije. Dva različita pokusna modela centralizacije krvotoka: horizontalan položaj tijela³⁹ i pokus imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata¹⁷³ dovela su do porasta natriureze ako je smanjenje plazmatske koncentracije aldosterona doseglo kritičan prag.

8.7.7. Učinak atrijskog natriuretičkog peptida na distalni kanalčić nefrona

Bolesnici uključeni u našu studiju bili su homogena skupina bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom neosjetljivim na liječenje kod kojih je liječenje diureticima obustavljeno 2-7 dana prije početka studije. Unatoč obustavljanja diuretske terapije srednja vrijednost ANP-a bila je $38,87 \pm 67,84$ pg/ml za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i $20,55 \pm 18,26$ pg/ml za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid na početku studije. Budući da je određivanje plazmatske razine ANP-a u našoj zemlji do sada bilo rijetko, analizirali smo vrijednosti za skupinu 17 zdravih dobrovoljaca prosječne životne dobi 42 godine. Nakon prekonoćnog gladovanja i mirovanja u horizontalnom položaju tijela tijekom 2 sata prije uzimanja uzorka krvi srednja vrijednost ANP-a bila je $36,41 \pm 5,67$ pg/ml, a za skupinu od 17 bolesnika sa cirozom jetre, bez ascitesa, srednje životne dobi 51 godine $39,25 \pm 4,23$ pg/ml. Salerno i suradnici²¹⁵ su potvrdili opažanje Gerbesa i suradnika²¹ da liječenje diureticima smanjuje vrijednost ANP-a kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom. U Salernovoj studiji²¹⁵ bolesnici s ascitesom liječeni diureticima imali su najniže vrijednosti ANP-a ($27 \pm 9,2$ pg/ml), u usporedbi sa skupinama bolesnika bez ascitesa ($35,1 \pm 11,4$ pg/ml), s ascitesom neliječnim diureticima ($59,6 \pm 12$ pg/ml) i hepatorenalnim sindromom tipa 2 ($58,5 \pm 16,6$ pg/ml).

Dijeta sa smanjenjem soli u hrani (3 g/dan) bila je povezana sa smanjenjem plazmatske razine ANP-a ($9,8 \pm 1,4$ pmol/L), dok je povećanje unosa soli hranom (10 g/dan) dovelo do porasta ANP-a ($21,9 \pm 3,0$ pmol/L) u skupini zdravih dobrovoljaca.¹⁸⁰ U istoj studiji bolesnici sa srčanim zatajenjem i perifernim edemima drugog i trećeg stupnja¹⁹³ imali su plazmatsku razinu ANP-a pet puta veću od zdravih dobrovoljaca. U skupini bolesnika sa cirozom jetre, ascitesom i perifernim edemima drugog i trećeg stupnja¹⁹³ zabilježene vrijednosti ANP-a uz dijetu sa smanjenim i povećanim unosom soli u hrani nisu se razlikovale od vrijednosti zabilježenih u skupini zdravih dobrovoljaca.¹⁸⁰

Odstranjenje 6 litra ascitesa paracentezom i nadoknada cirkulirajućeg volumena infuzijom koloidne otopine doveli su kod bolesnika uključenih u našu studiju do trostrukog porasta ANP-a koji se šestog dana studije vratio na početne vrijednosti. Iako smo u svim mjerenjima registrirali upravno srazmjernu povezanost između plazmatske razine ANP-a i natriureze, registriran porast plazmatske razine ANP-a prvog dana studije za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina nije bio statistički značajno povezan s natriurezom. Statistički značajno viša vrijednost ($p=0,024$) omjera ANP-a i plazmatske koncentracije aldosterona za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($1,56 \pm 2,44$) u

odnosu na skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($0,27 \pm 0,40$) u šestom satu prvog dana studije dovela je do pozitivnog pomaka natriuretičkih sila naprama antinatriuretičkom učinku aldosterona i dvostruko veće, statistički nesignifikatne ($p=0,113$) natriureze ($0,04 \pm 0,06$ mmol/min) u odnosu na skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($0,02 \pm 0,02$ mmol/min), Omjer ANP-a i plazmatske koncentracije aldosterona šestog dana studije za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid bio je statistički značajno upravno srazmjerno povezan s natriurezom ($p=0,003$).

U povećanoj sintezi i sekreciji ANP-a u cirozi jetre s ascitesom važno mjesto imaju arteriolarna vazodilatacija i otvaranje perifernih arteriovenskih prenosnica s trajno povišenom prepunjenosti centralnog venskog bazena,¹⁷⁵ dok su uloge povišene plazmatske koncentracije angiotenzina II i noradrenalina predmetom daljnjih istraživanja.^{130,143} U pokusima povećanja volumena cirkulirajuće krvi,^{21,178,181-183} bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom, unatoč visokoj razini ANP-a u plazmi imaju disocijaciju između daljnjeg porasta ANP-a i prateće natriureze, što govori u prilog kompromitiranog natriuretičkog učinka ANP-a.

Pokusne studije s mikropunkcijom nefrona¹⁴⁹ pokazuju da ANP značajno smanjuje reapsorpciju natrija u medularnom dijelu sabirnog kanalića, bez učinka u proksimalnom kanaliću. Studije klirensa litija¹⁵⁰ pokazuju da bi ANP mogao imati učinak na reapsorpciju natrija i u proksimalnom kanaliću, gdje inhibira Na^+/P_i kotransport i Na^+/H^+ antitransport.¹⁵¹ Povećana dostava filtrata u proksimalnom kanaliću nije praćena i povećanom reapsorpcijom natrija možda zbog učinka ANP-a na epitelne stanice proksimalnog kanalića, posebno onih koje su izložene djelovanju angiotenzina II.¹⁴¹ U korikalnom dijelu sabirnog kanalića ANP smanjuje reapsorpciju natrija i reapsorpciju vode ovisnu o ADH. U medularnom dijelu sabirnog kanalića ANP inhibira kompenzatornu fiziološku reapsorpciju filtrata i dovodi do natriureze.

U preascitičnoj fazi ciroze jetre zadržavanje natrija bubrezima rezultira povećanjem volumena plazme. Razvitak i nakupljanje ascitesa smanjuju efektivni volumen krvi. Bilo bi za očekivati da će doći i do smanjenja razine ANP-a. Do sada su objavljene studije u kojima je ANP kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom registriran sniženim, u fiziološkom rasponu ili povišen. Levy smatra da iako je nastanak ascitesa povezan sa smanjenjem efektivnog volumena arterijske krvi, smanjenje nastaje s početne visoke razine.²⁷³ Iako je to smanjenje efektivnog volumena arterijske krvi sposobno potaknuti razvitak azotemije, nije dostatno za smanjenje razine ANP-a. Slijedeći mogući uzrok mogao bi biti direktni simpatički utjecaj zbog porasta intrahepatalnog tlaka.²⁷³ Do sada je nedvojbeno dokazano da liječenje diureticima,²¹⁵ gastro-intestinalno krvarenje, promjene u unosu soli hranom¹⁸⁰ i različiti protokoli uzimanja krvi za analize²⁷³ utječu na vrijednost ANP-a kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom. Bernardi i suradnici su dokazali da je horizontalan položaj tijela bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom povezan sa značajnim porastom centralnog volumena arterijske krvi što potvrđuju i rezultati naše studije. Iako nije registrirana statistički značajna razlika u bazalnoj vrijednosti plazmatske razine ANP-a ($p=0,245$) između skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($38,87 \pm 67,84$ pg/ml) i kretanje-paracenteza/furosemid ($20,55 \pm 18,26$ pg/ml) bolesnici s mirovanjem u horizontalnom položaju imali su dvostruko više vrijednosti. Svakako je važno i dosljedno

poštivanje dijela dana kada se uzima krv za planirano određivanje plazmatske razine ANP-a jer i taj hormon ima dokazan diurnalni ritam.²⁷³

Sredinom 80-tih godina prošlog stoljeća objavljena su prva istraživanja diuretskog i natriuretskog učinka egzogeno primijenjenog sintetskog humanog ANP-a u farmakološkim dozama s porastom plazmatske razine ANP-a na 200 do 1000 pmol/L, s opažanjem da iako je došlo do diuretskog i natriuretskog učinka, on je bio značajno manji u odnosu na zdrave dobrovoljce,¹⁸⁴ ili je izostao u polovine bolesnika.¹⁸⁵ Salerno i suradnici¹⁸⁶ su pokazali da je bolusna primjena sintetskog humanog ANP-a imala diuretički i natriuretički učinak kod bolesnika s kompenziranom cirozom jetre, sličan učinku postignutom kod zdravih dobrovoljaca, za razliku od bolesnika sa značajnim zadržavanjem natrija bubrežima i ascitesom, uz visoke bazalne vrijednosti RAP i plazmatske koncentracije aldosterona, kod kojih su ti učinci u potpunosti izostali. Ispitanici su nakon intravenske primjene ANP-a doživjeli pad arterijskog tlaka u sve tri skupine (zdravi dobrovoljci, bolesnici sa cirozom jetre bez ascitesa i bolesnici s ascitesom), najznačajniji pad tlaka je registriran u skupini bolesnika s ascitesom. Na skupini bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom Laffi i suradnici¹⁸⁷ su pokazali da je bolusna i kontinuirana intravenska primjena humanog sintetskog ANP-a dovela do sličnih porasta cGMP-a u plazmi i urinu. Tek trećina bolesnika, koje su autori nazvali *responders*, imala je značajan porast natriureze, trećina je imala umjeren porast natriureze, a trećina, *nonresponders*, je i dalje imala natriurezu manju od 20 µmol/min. Iako su svi bolesnici imali slične pokazatelje bubrežne i jetrene funkcije, bolesnici bez porasta natriureze imali su značajno više bazalne vrijednosti RAP i plazmatske koncentracije aldosterona i značajno niže vrijednosti klirensa čiste vode. Gines i suradnici¹⁸⁸ su pokazali da iako je kontinuirana infuzija ANP-a u dozi od 0,5 µg/kgTT/min uzrokovala sličan pad vrijednosti arterijskog tlaka u skupini bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, kod dvije trećine bolesnika nije registriran porast natriureze. Kada je u toj podskupini bolesnika infuzijom noradrenalina podignut arterijski tlak na razinu istovjetnu bolesnicima s dobrim natriuretskim učinkom, ponovljena infuzija ANP-a ponovo je ostala bez učinka na natriurezu i diurezu. Iako su Legault i suradnici¹⁸³ primijenili kontinuiranu infuziju sintetskog humanog ANP-a u dozi bez učinka na arterijski tlak u svih bolesnika, dvije trećine bolesnika sa značajno višim bazalnim vrijednostima RAP i plazmatske koncentracije aldosterona i značajno nižim vrijednostima serumskog natrija i bazalnom natriurezom, nije registriran natriuretički i diuretički učinak. Natriuretički učinak egzogeno primijenjenog ANP-a u fiziološkim i farmakološkim dozama mali je ili potpuno izostao kod bolesnika sa značajnim zadržavanjem natrija bubrežima i aktiviranjem RAA sustava i simpatičkog živčanog sustava.^{183,187,188} Farmakološke doze ANP-a su u svih bolesnika uzrokovale značajan pad arterijskog tlaka, a u nekih bolesnika su uzrokovale daljnji porast aktivnosti RAA sustava i simpatičkog živčanog sustava, te daljnje smanjenja glomerularne filtracije.¹⁸⁷ Rezultati ovih studija doprinjeli su razvitku hipoteza o intrinzičkoj rezistenciji na endogeni i egzogeni ANP u bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.

Do sada je definirano nekoliko mogućih uzroka izostanka natriuretičkog učinka visokih plazmatskih razina ANP-a kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.²⁶

✚ Sinteza i sekrecija biološki inaktivnog, imunoreaktivnog ANP-a

Metodom tekuće kromatografije nije utvrđena razlika u strukturi molekule ANP-a cirotičara u usporedbi s ANP-om zdravih dobrovoljaca i molekule humanog sintetskog ANP-a. Za sada nije zabilježeno promjena u sintezi i maturaciji ANP-a u cirotičara.²⁶

✚ Kritično smanjenje perfuzijskog tlaka bubrega nakon egzogene primjene ANP-a

Gines i suradnici¹⁸⁸ su pokusom uspostave normotenzije infuzijom noradrenalina i ponovne primjene infuzije sintetskog humanog ANP-a pokazali da u uvjetima dobrog perfuzijskog tlaka bubrega nema porasta natriureze.

✚ Smanjenje broja receptora za ANP u glomerulu i duž nefrona

U pokusnim modelima životinja s ascitesom nije dokazano smanjenje broja receptora za ANP u glomerulu i duž nefrona.¹⁸⁹ Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom i visokom plazmatskom razinom ANP-a imaju visoke razine cGMP-a u plazmi i urinu.¹⁸³

✚ Povećana aktivnost unutar staničnih mehanizama, fosfodiesteraza

Razine cGMP-a u plazmi i urinu bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom porasle su nakon egzogene primjene sintetskog humanog ANP-a, što govori u prilog normalnog signalnog mehanizma agonist-receptor, odnosno da funkcija cGMP-a kao sekundarnog glasnika nije poremećena.^{183,187}

✚ Povećana razgradnja ANP-a zbog povećane aktivnosti endopeptidaze EC 24.11

Bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom nemaju povećanu razinu i/ili aktivnost endopeptidaza,¹⁴⁶ i klirens ANP-a iz cirkulacije nije promijenjen u odnosu na zdrave dobrovoljce.¹⁹

✚ Antinatriuretički učinak sekundarnog hiperaldosteronizma u distalnom kanaliću

Bolesnici s izostalim natriuretičkim učinkom endogenog i egzogenog ANP-a imaju visoke vrijednosti RAP i plazmatskih koncentracija aldosterona i noradrenalina.^{9,26,27,183,187,188} U studiji Gerbesa i suradnika²¹ natriureza je bila upravo srazmjerno povezana s omjerom plazmatske razine ANP-a i plazmatske koncentracije aldosterona (ANP/ALDO) u bazalnim uvjetima i nakon pokusa imerzije uranjanjem tijela u vodu do vrata. Opažanje Klepetka i suradnika²⁵ da uspješno peritoneovensko premoštenje kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom ne osjetljivim na liječenje dovodi do značajnog natriuretičkog učinka infuzije humanog sintetskog ANP-a, potvrđuje hipotezu da smanjenje aktivnosti RAA sustava pokusima s povećanjem centralnog volumena krvi dovodi do povećanog natriuretičkog učinka ANP-a. Studija Salerna i suradnika,¹⁸⁶ u kojoj je bolusna primjena sintetskog humanog ANP-a bez natriuretičkog učinka, dovela do značajnog porasta kalijurije za razliku od skupine zdravih dobrovoljaca još je jedan dokaz uloge hiperaldosteronizma u razvitku rezistencije na ANP. Jespersen i suradnici²⁶ su dokazali da bolesnici sa cirozom jetre i ascitesom imaju povećanu reapsorpciju natrija u distalnom kanaliću i da je egzogena primjena sintetskog humanog ANP-a manje učinkovita u inhibiciji reapsorpcije natrija u distalnom kanaliću u tih bolesnika u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

✚ Smanjenje sadržaja natrija u glomerularnom filtratu u distalnom kanaliću nefrona

Antinatriuretički mehanizmi mogu inhibirati natriuretički učinak ANP-a na dva načina: 1.) smanjujući dostavu natrija glomerularnim filtratom u distalni kanalić (angiotenzin II i simpatički živčani sustav bubrega) ili 2.) povećanom reapsorpcijom natrija u distalnom kanaliću (aldosterona).¹⁹⁰ Pokusom povećanja dostave natrija glomerularnim filtratom u distalni kanalić osmotskom diurezom manitolom i istovremenom primjenom sintetskog humanog ANP-a Abraham i suradnici¹⁹¹ registrirali su peterostruko povećanje natriureze. Njihov pokus definitivno je dokazao da inhibicija reapsorpcije natrija proksimalnije od mjesta biološkog učinka ANP-a (medularni dio sabirnog kanalića) dovodi do značajnog porasta natriureze.

8.8. Utjecaj načina liječenja ascitesa na dnevnu i ukupnu bilancu natrija

Tijekom studije nije registrirano statistički značajne razlike za skupine s nadoknadom cirkulirajućeg volumena otopinama albumina, svježe smrznute plazme ili otopine želatine u srednjem arterijskom tlaku, puls, ukupnom gubitku na tjelesnoj težini, dnevnoj i minutnoj diurezi, klirensu kreatinina, klirensu osmolalnosti, negativnom klirensu čiste vode, serumskoj koncentraciji amonijaka, koloidno osmotskom tlaku plazme, RAP-u i plazmatskim koncentracijama aldosterona i ANP-a.⁴² Razlika između skupina s nadoknadom cirkulirajućeg volumena registrirana je u: 1.) volumenu potrebnom za zadovoljavajuću nadoknadu cirkulirajućeg volumena (20% humani albumin 200 ml, svježe smrznuta plazma 600 ml i otopina želatine 900 ml); 2.) statistički značajno manjom korigiranom vrijednosti dnevne bilance natrija prvog dana kliničkog pokusa za skupinu mirovanje-paracenteza-želatina u odnosu na skupinu mirovanje-paracenteza-albumin ($p=0,012$) i za skupinu mirovanje-paracenteza-plazma u usporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin ($p=0,039$) zbog unosa natrijevog iona primijenjenom koloidnom otopinom (20% humani albumin 25 mmol, svježe smrznuta plazma 81 mmol i otopina želatine 130,5 mmol natrija); 3.) statistički značajno višom plazmatskom koncentracijom aldosterona šestog dana studije za skupinu mirovanje-paracenteza-želatina ($p=0,030$) i 4.) cijenom koštanja pojedine vrste liječenja (20% humani albumin 1197 kuna, svježe smrznuta plazma 282 kune i otopina želatine 117,58 kuna u kolovozu 1999. godine).

Analizom dnevne bilance natrija prvog dana studije prema formuli Salerna i suradnika^{204,210} utvrđena je statistički značajno niža dnevna bilanca natrija za skupinu kretanje-furosemid ($p<0,001$) zbog značajnog gubitka natrija odstranjenjem 6 litara ascitesa u skupinama bolesnika liječenih paracentezom. Nije bilo statistički značajne razlike u dnevnoj bilanci natrija prvog dana studije između skupina liječenih paracentezom, najniža vrijednost registrirana je u skupini kretanje-paracenteza. Korekcijom Salernove formule^{204,210} sa sadržajem natrija u infuzionoj otopini prvog dana studije značajno se promijenio unos natrija u skupinama mirovanje-paracenteza-albumin (+25 mmol natrija), mirovanje-paracenteza-plazma (+81 mmol natrija) i mirovanje-paracenteza-želatina (+130,5 mmol natrija). Uz ovu korekciju najniža vrijednost dnevne bilance natrija registrirana je u skupini mirovanje-paracenteza-želatina unutar skupina liječenih paracentezom i odstranjenjem šest litara ascitesa.

Analiza korigirane dnevne bilance natrija prvog dana studije pokazala je statistički značajno nižu dnevnu bilancu natrija za skupinu mirovanje-paracenteza-plazma u usporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin ($p=0,039$); za skupinu mirovanje-paracenteza-želatina u usporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin ($p=0,012$) i za skupinu mirovanje-paracenteza-želatina u usporedbi sa skupinom kretanje-paracenteza ($p=0,002$). Drugog, petog i šestog dana studije nije bilo statistički značajne razlike između skupina u dnevnoj bilanci natrija. Trećeg ($p=0,028$) i četvrtog ($p=0,023$) dana studije registrirane su statistički značajno niže dnevne bilance natrija za skupinu kretanje-paracenteza u odnosu na skupinu kretanje-furosemid. Analiza ukupne bilance natrija tijekom 6 dana studije pokazala je statistički značajno niže vrijednosti ukupne bilance natrija za skupinu kretanje-furosemid ($p<0,001$) u usporedbi sa skupinama liječenih paracentezom. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj bilanci natrija unutar skupina liječenih paracentezom.

8.9. Analiza komplikacija liječenja

U prirodnom tijeku ciroze jetre oko 75% bolesnika nakon razvitka ascitesa doživi pogoršanje bubrežne funkcije²⁷⁵ što je jedan od glavnih razloga bolničkog liječenja i smrtnosti. Čimbenici rizika za razvitak bubrežne insuficijencije za sada su još nejasni. Registrirano je nekoliko nezavisnih čimbenika povezanih s razvitkom bubrežne insuficijencije u tijeku bolesti: ascites^{1,2}, povišena vrijednost bilirubina², portalna encefalopatija,² spontani bakterijski peritonitis,²⁴³ od ranije oštećena bubrežna funkcija.²

Analiza komplikacija liječenja šestog dana studije registrirala je statistički značajno više pogoršanja stupnja portalne encefalopatije u skupini kretanje-paracenteza/furosemid ($p=0,032$). Iako je pogoršanje bubrežne funkcije mjereno porastom vrijednosti ureje u serumu za 50% na vrijednost veću od 4,98 mmol/L registrirano u 30% bolesnika iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid nije bilo statistički značajne razlike između skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid u pogoršanju bubrežne funkcije šestog dana studije. Za razliku od navedenih pokazatelja pogoršanja bubrežne funkcije registrirana je statistički značajno niža vrijednost klirensa kreatinina ($p=0,005$) za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($44,64 \pm 21,81$ ml/min) u odnosu na skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($64,07 \pm 24,36$ ml/min) šestog dana studije.

Analiza pokazatelja razvitka efektivne hipovolemije šestog dana studije zabilježila je statistički značajno veću učestalost smanjenja srednjeg arterijskog tlaka za 15 mm Hg na vrijednost manju od 93,33 mm Hg ($p<0,001$) i porasta vrijednosti RAP za 50% na vrijednost veću od 4 ng/ml/h ($p<0,001$) za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid.

Terapijska paracenteza i potpuno odstranjenje ascitesa uz terapijsku nadoknadu cirkulirajućeg volumena infuzijom albumina ili koloidne otopine može biti praćeno razvitkom efektivne hipovolemije kod nekih bolesnika.^{32,217} Postparacentezna efektivna hipovolemija definirana je 50% porastom RAP-a na razinu veću od 4 ng/ml/h šest dana nakon paracenteze.^{32,217} Vila i suradnici²¹⁷ su u skupini od 46 bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom registrirali efektivnu hipovolemiju nakon potpunog odstranjenja ascitesa i nadoknade cirkulirajućeg volumena infuzijom otopine dextransa-70 kod 20 bolesnika. Kod preostalih 26 bolesnika nije registrirano promijena RAP-a. Postparacentezna hipovolemija bila je povezana sa značajnim sniženjem srednjeg arterijskog tlaka i periferne vaskularne rezistencije šestog dana pokusa, uz značajnu obrnuto srazmjernu povezanost između RAP-a i periferne vaskularne rezistencije ($r=0,74$; $p<0,001$). Postparacentezna efektivna hipovolemija najvjerojatnije nastaje zbog daljnjeg pogoršanja od ranije prisutne periferne vazodilatacije.²¹⁷

U studiji Ruiz-del-Arbol i suradnika³² od 37 bolesnika podvrgnutih potpunom odstranjenju ascitesa i nadoknadi cirkulirajućeg volumena infuzijom otopine dekstrana-70 (8 g/L odstranjenog ascitesa), postparacentezni cirkulatorni disfunkcijski sindrom registriran je kod 10 bolesnika sa statistički značajnim porastom renina i noradrenalina u plazmi, uz značajno sniženje periferne vaskularne rezistencije i porast gradijenta jetrenog venskog tlaka. Autori su zaključili da je postparacentezni cirkulatorni disfunkcijski sindrom prvenstveno uzrokovan pogoršanjem od ranije prisutne arteriolarne vazodilatacije i aktivacije endogenih vazoaktivnih sustava s porastom intrahepatalne vaskularne

rezistencije.³² Postparacentezni cirkulatorni disfunkcijski sindrom povezan je s pogoršanjem neurohumoralne kontrole ravnoteže soli bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom, javlja se u 80 % bolesnika nakon odstranjenja 6 i više litara ascitesa bez nadoknade volumena,¹⁰ nema kliničke slike, samo 20 % bolesnika razvije porast N supstancija u krvi i / ili hiponatrijemiju,^{28,30-32} javlja se 1-6 dana nakon paracenteze i nije spontano reverzibilan,^{28,30,31} laboratorijski pokazatelji neurohumoralnog odgovora pokazuju značajan porast RAP, aldosterona i noradrenalina i pad ANP-a u plazmi bolesnika nakon paracenteze, i povezan je s većim rizikom ponovnog nakupljanja ascitesa i lošijim ishodom bolesti.³¹ Izvještaji o nepovoljnom utjecaju infuzije albumina i koloidnih otopina na sintezu endogenog albumina u pokusnim životinjskim modelima²²⁰ za sada nemaju potvrdu i klinički značaj u humanoj medicini. Iako su do sada studije usporedbe učinkovitosti infuzije 20% humanog albumina s malim sadržajem natrija i drugih koloidnih otopina: dextransa-70,²¹¹ želatine²¹⁰ i škroba²¹⁸ pokazale jednaku djelotvornost u liječenju ascitesa, albumin je najuspješniji u prevenciji nastanka postparacenteznog cirkulatornog disfunkcijskog sindroma.^{31,42}

9. ZAKLJUČCI

1.) Rezultati studije o stavu liječnika prema alkoholizmu, alkoholnoj bolesti jetre i znanju o patofiziološkim mehanizmima nastanka ascitesa, te njegovog liječenja pokazuju da među ispitanim liječnicima postoji nepoznavanje osnovnih patofizioloških mehanizama nastanka ascitesa što sasvim sigurno ima utjecaja na terapijske odluke i prihvaćanje novih modela liječenja.²³² Osnovni cilj liječenja ascitesa u cirozi jetre većini sudionika u ispitivanju bio je nejasan. Nepoznavanje rezultata radova doktora Bernardia i suradnika^{37,38} i važnosti mirovanja u krevetu u terapijskom algoritmu (dobro prihvaćena terapija u liječenju zatajivanja srca) jasno se vide u odgovorima ispitanika iz obje skupine. Rezultati naše studije u skladu su s rezultatima studija Arroya i suradnika²³⁷ i Ascionea i Burroughsa,²³⁸ terapijska paracenteza ascitesa u cirozi jetre prihvaćen je način liječenja. Način, uvjeti izvođenja, količina odstranjenog ascitesa i potreba za nadoknadom cirkulirajućeg volumena čimbenici su koji uvelike doprinose njenoj učinkovitosti i izbjegavanju nastanka komplikacija,³² na što se očito u svakodnevnoj kliničkoj praksi ne misli dovoljno. Skraćenje vremena potrebnog za prihvaćanje novih spoznaja o učinkovitosti novih ili prihvaćenih protokola liječenja s izmjenama u indikacijama ili načinu i vremenu primjene od strane praktičara neophodno je. Rezultati ove pilot studije bili su dodatni poticaj za provedbu kliničkog terapijskog pokusa "Racionalno liječenje ascitesa u cirozi jetre" i studiju uloge sekundarnog hiperaldosteronizma i atrijskog natriuretičkog peptida u održavanju ravnoteže soli i ishodu bolesti u cirozi jetre s ascitesom.

2.) Iako su u studiju uključeni bolesnici u Child-Pugh C stadiju bolesti srednja vrijednost trajanja bolesti prije uključanja u studiju bila $4\pm 3,8$ godina s medijanom 2,8 godina. Važno je naglasiti da trenutno postoji značajna praznina u razumijevanju epidemiologije i značenja kroničnih bolesti jetre na razini opće populacije. Djelomično je to rezultat činjenice da se većina kliničkih istraživanja odvija u referentnim specijaliziranim centrima na skupinama odabranih bolesnika. Budući da većina kroničnih bolesti jetre ima latentan period s blagim ili odsutnim simptomima bolesti, kliničke studije prepoznaju samo bolesnike s uznapređovalom bolesti, najčešće s razvijenim brojnim komplikacijama i ne daju pravu sliku svih stupnjeva pojedine bolesti. Za sve bolesti s porastom prevalencije neophodne su studije čitave populacije. Uzevši u obzir podatak o prirodnom tijeku ciroze jetre, jasno je da je većina bolesnika uključenih u studiju godinama bila neprepoznata i naravno, neliječena.

3.) Nakon 22 mjeseca praćenja dugoročnog ishoda bolesti univarijantnim modelom Coxove regresije^{228,229} od analizirana 42 bazalna pokazatelja, pet ih je imalo prognostičku valjanost povećanog rizika smrti: krvna grupa AB ($p=0,016$), aspartat transaminaza ($p=0,026$), alanin transaminaza ($p=0,031$), γ -glutamil transpeptidaza ($p=0,039$) i bilirubin ($p=0,023$). Budući da se radi o homogenoj skupini bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti kod kojih već sama klasifikacija definira vrijednost bilirubina u serumu zaključujemo da je dugoročno (22 mjeseca) povećan rizik smrti bio povezan s povišenim vrijednostima aspartat transaminaze, alanin transaminaze, i sniženom vrijednosti γ -glutamil transpeptidaze.

4.) Uzevši u obzir činjenicu da su nakon 30 dana praćenja zbog hepatorenalnog sindroma umrla 3 bolesnika iz skupine kretanje paracenteza i jedna bolesnik iz skupine kretanje-furosemid zbog krvarenja iz varikoziteta jednjaka i podatka da je analiza bazalnih pokazatelja povezanih s povećanim rizikom smrti identificirala 3 laboratorijska pokazatelja

oštećenja jetrene funkcije: alanin transaminaza ($p=0,006$), alkalna fosfataza ($p=0,001$) i albumin ($p=0,039$) i jedan pokazatelj bubrežne funkcije: natrij u serumu ($p=0,026$) naši rezultati govore u prilog tvrdnje da je za procjenu kratkoročnog ishoda bolesti uz stupanj oštećenja i/ili disfunkcije hepatocita važna i bubrežna funkcija. Analiza kontrolnih pokazatelja jetrene i bubrežne funkcije trećeg i šestog dana studije povezanih s povećanim rizikom smrti, identificiranih univarijantnim modelom Coxove regresije, pokazala je 2 pokazatelja jetrene funkcije: alanin transaminaza ($p=0,045$; $p=0,027$) i amonijak u krvi ($p=0,008$; $p=0,026$), 5 pokazatelja bubrežne funkcije: ureja ($p=0,002$; $p=0,002$), kreatinin ($p=0,021$; $p=0,011$), kalij u serumu ($p=0,005$; $p=0,009$), natrij u serumu ($p=0,002$; $p=0,004$), klirens kreatinina ($p=0,020$) i volumen urina ($p=0,022$) šestog dana studije. Budući da se radi o homogenoj skupini bolesnika u Child-Pugh C stadiju bolesti randomizacijom podijeljenih u skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid, bez statistički značajne razlike u bazalnim vrijednostima promatranih pokazatelja, zaključujemo da je kratkoročno (30 dana) povećan rizik smrti bio povezan s primijenjenim liječenjem.

5.) Rezultati univarijantne Coxove regresije bazalnih i kontrolnih pokazatelja neurohumoralnog statusa jasno upućuju na povezanost kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) i aktivacije RAA sustava, odnosno razine sekundarnog hiperraldosteronizma kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom u Child-Pugh C stadiju bolesti. Univarijantnim modelom Coxove regresije nije dokazana povezanost povećanog rizika smrti i plazmatske razine atrijskog natriuretičkog peoptida.

6.) Multivarijantnim modelom Coxove regresije statistički značajnu prognostičku vrijednost kratkoročnog ishoda bolesti (30 dana) imala su tri pokazatelja: krvna grupa B ($p=0,041$), tahikardija ($p=0,042$) i porast vrijednosti ureje ($p=0,030$) šestog dana studije. Model stupanjske regresije prepoznao je jedan bazalni i pet kontrolnih pokazatelja s prognostičkom vrijednosti povećanog rizika smrti nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti. Povećan rizik smrti bio je povezan s krvnom grupom B ($p=0,041$), porastom vrijednosti RAP-a prvog dana studije u šestom satu ($p=0,002$), porastom plazmatske koncentracije aldosterona drugog dana studije ($p=0,036$), padom vrijednosti natrija u serumu trećeg dana studije ($p=0,002$) i tahikardijom šestog dana studije ($p=0,045$). Model stupanjske regresije identificirao je i bazalnu vrijednost natrija u serumu kao pokazatelj povećanog rizika smrti nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti, ali bez statističke značajnosti ($p=0,125$). Porast vrijednosti RAP-a prvog dana studije u šestom satu za jednu mjernu jedinicu bio je povezan s povećanim relativnim rizikom smrti za 14,5% ($p=0,002$), pad vrijednosti natrija u serumu za jednu mjernu jedinicu trećeg dana studije povećao je relativni rizik smrti za 60,7% ($p=0,002$), dok je porast vrijednosti pulsa u minuti za jednu mjernu jedinicu šestog dana studije povećao relativni rizik smrti za 17,6% ($p=0,045$). Ovi rezultati upućuju na zaključak da su cirkulatorna disfunkcija i bubrežna funkcija povezani s lošijim ishodom bolesti bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom. Budući da su kriteriji dijagnoze hepatorenalnog sindroma bili razlog za ne uključivanje bolesnika u studiju, hiponatrijemija trećeg dana studije bila je čimbenik s najvećom prognostičkom vjerojatnosti razvitka hepatorenalnog sindroma i smrtnog ishoda bolesti u vremenskom intervalu od 30 dana.

7.) Rezultati naše studije pokazuju da bolesnici sa cirozom jetre i masivnim ascitesom neosjetljivim na liječenje u Child-Pugh C stadiju bolesti imaju hiperreninemički sekundarni hiperraldosteronizam. Pokus centralizacije krvotoka obaveznim mirovanjem kroz 24 sata u

skupini mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina pokazao je da bolesnici postižu statistički nesignifikantne, ali značajno (za reninsku aktivnost plazme dvostruko) niže vrijednosti oba hormona. Mirovanje u horizontalnom položaju kroz 24 sata jednako je tako dovelo za statistički nesignifikatnog (ali gotovo dvostrukog) porasta bazalne vrijednosti plazmatske koncentracije atrijskog natriuretičkog peptida. Citirani rezultati naše studije govore u prilog teze povoljnog učinka mirovanja u krevetu na stupanj aktivacije RAA sustava i sinteze i lučenja atrijskog natriuretičkog peptida kod bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom neosjetljivim na liječenje. Iako do sada nije objavljena ciljana studija povoljnog učinka mirovanja u horizontalnom položaju na mobilizaciju masivnog ascitesa neosjetljivog na liječenje²⁶⁰ rezultati naše studije i studija koje dokazuju da su uspravan položaj tijela⁴⁰ i umjerena fizička aktivnost^{9,40} doveli do značajne aktivacije RAA sustava u ciritičara s ascitesom indirektno upućuju na navedeni zaključak.²⁶⁰

8.) Odstranjenje 6 litara ascitesa paracentezom i nadoknada cirkulirajućeg volumena infuzijom jedne od koloidnih otopina bila je povezana sa značajnim neurohumoralnim promjenama: statistički značajnim smanjenjem reninske aktivnosti plazme ($p=0,004$) i plazmatske koncentracije aldosterona ($p=0,016$), te trostrukim, statistički nesignifikantnim porastom atrijskog natriuretičkog peptida ($p=0,056$) i statistički značajnim porastom omjera atrijskog natriuretičkog peptida i plazmatske koncentracije aldosterona ($p=0,024$) u šestom satu prvog dana studije. Iako su se vrijednosti hormona postepeno vratile na početne vrijednosti do šestog dana studije i dalje su bile statistički značajno niže vrijednosti reninske aktivnosti plazme ($p=0,009$) i plazmatske koncentracije aldosterona ($p=0,041$) u odnosu na skupinu kretanje-paracenteza/furosemid, za koju smo registrirali statistički značajno više vrijednosti reninske aktivnosti plazme ($p=0,002$) i plazmatske koncentracije aldosterona ($p=0,05$) šestog dana studije u odnosu na bazalna mjerenja prvog dana studije. Analizom kratkoročnog i dugoročnog ishoda bolesti nije utvrđena povezanost između učestalosti javlja spontanog bakterijskog peritonitisa i paracenteze. Nije bilo komplikacija vezanih uz vrstu i volumen primijenjenih koloidnih otopina nakon paracenteze.

9.) Povezanost između reninske aktivnosti plazme i plazmatske koncentracije aldosterona bila je statistički značajna za skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid u bazalnom mjerenju prvog dana studije i u kontrolnim mjerenjima u šestom satu prvog dana, te drugog, trećeg i šestog dana studije. Povezanost između reninske aktivnosti plazme i plazmatske koncentracije aldosterona bila je značajnija za bolesnike iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid u bazalnom ($p<0,001$) mjerenju i u svim kontrolnim mjerenjima ($p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,002$). Utjecaj uspravnog položaja tijela i umjerene fizičke aktivnosti (neograničeno kretanje tijekom studije) vidljivo je i u povezanosti reninske aktivnosti plazme i plazmatske koncentracije aldosterona za bolesnike iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina. Povezanost je to značajnija što su bolesnici više vremena u uspravnom položaju tijela i nemaju ograničenja u kretanju: kontrolna mjerenja drugog ($p=0,001$), trećeg ($p<0,001$) i šestog ($p<0,001$) dana studije. Hiperreninemija i hiperaldosteronizam bili su u trajnoj upravno srazmjernoj povezanosti, povećana sinteza i sekrecija aldosterona bila je pod utjecajem apsolutne vrijednosti renina i gubitka funkcije periodičnog lučenja.

10.) Liječenje protokolom kretanje-paracenteza/furosemid bilo je povezano sa statistički značajno sniženim vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka u šestom satu prvog dana

($p < 0,001$), trećeg ($p < 0,001$) i šestog ($p < 0,001$) dana studije i klirensa kreatinina ($p = 0,005$) šestog dana studije. Statistički značajnu upravno srazmjernu povezanost srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina ($p = 0,043$) i obrnuto srazmjernu povezanost reninske aktivnosti plazme ($p = 0,032$; $p = 0,042$) i plazmatske koncentracije aldosterona ($p = 0,046$) s klirensom kreatinina i volumenom urina trećeg ($p = 0,032$) i šestog ($p = 0,032$) dana studije dokazuju da je značajna aktivacija RAA sustava povezana sa značajnim smanjenjem glomerularne filtracije. Iako nismo registrirali statističku značajnost u upravno srazmjernoj povezanosti atrijskog natriuretičkog peptida, klirensa kreatinina i volumena urina statistički značajno viša vrijednost klirensa kreatinina za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina može se povezati s povoljnim učinkom trostruko viših vrijednosti atrijskog natriuretičkog peptida prvog dana studije. Točan mehanizam kojim ANP povećava glomerularnu filtraciju za sada je nepoznat. ANP izaziva vazodilataciju aferentne arteriole i vazokonstrikciju eferentne arteriole što rezultira porastom hidrauličkog tlaka na glomerularnoj bazalnoj membrani i dovodi do porasta glomerularne filtracije. Neposredni učinak ANP-a na glomerularne mezangijske stanice dovodi do relaksacije i vjerojatno porasta koeficijenta glomerularne ultrafiltracije.

11.) Primijenjeni protokoli liječenja doveli su do postupnog porasta osmolalnog klirensa, trajno povišenog u odnosu na pripadajuću minutnu diurezu za obje skupine bolesnika. Bazalnim i kontrolnim mjerenjima klirensa čiste vode registrirane su trajno negativne vrijednosti (negativan klirens čiste vode) bez obzira na primijenjen protokol liječenja. Formiranje hiperosmolalnog urina posljedica je neosmotske hipersekrecije i aktivnosti antidiuretskog hormona, smanjene dostave glomerularnog filtrata u dilucijski dio nefrona, pojačane aktivnosti bubrežnog simpatičkog živčanog sustava i izostalog kontraregulatornog učinka bubrežnih prostaglandina. Nijedan od primijenjenih terapijskih modela nije utjecao na ove patogenetske mehanizme, odnosno svi su bili praćeni nezadovoljavajućom vodenom diurezom. Krajnja posljedica nemogućnosti izlučivanja vode je dilucijska hiponatrijemija za koju smo u našoj studiji pri analizi kratkoročnog ishoda bolesti pokazali da povećava relativni rizik smrti za 60,7% ($p = 0,002$).

12.) Opažen porast vrijednosti atrijskog natriuretičkog peptida nakon paracenteze i nadoknade cirkulirajućeg volumena jednom od koloidnih otopina kod bolesnika iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina potvrđuje tezu o postojanju srčane rezerve za povećanom sintezom i sekrecijom atrijskog natriuretičkog peptida kod bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom u Child-Pugh C stadiju bolesti. Ako se ovim rezultatima pribroji i statistički značajan pad vrijednosti reninske aktivnosti plazme i plazmatske koncentracije aldosterona naša studija je dokazala da naglo smanjenje tlaka u trbušnoj šupljini dovodi do povećanja venskog priliva u desno srce i efektivnog volumena krvi. Posredno se može zaključiti da masivni ascites doprinosi poremećaju ravnoteže između natriuretičkih i antinatriuretičkih čimbenika.

13.) Promatrajući vrijednosti filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom bazalnim i kontrolnim mjerenjima trećeg i šestog dana studije registrirali smo stabilno kretanje količine filtriranog natrija tijekom studije za bolesnike iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina, za razliku od bolesnika iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid kod kojih je registriran značajan pad vrijednosti količine filtriranog natrija šestog dana studije. Terapijski protokol mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina rezultirao je statistički značajno višim vrijednostima filtriranog natrija ($p = 0,005$) i natrija izlučenog

urinom ($p=0,032$) šestog dana studije. Promatrana povezanost između ove dvije varijable bila je upravo srazmjerna tijekom studije za obje skupine bolesnika, a statistički značajna za obje skupine ($p<0,001$, $p<0,001$) šestog dana studije. Obje skupine bolesnika imale su upravo srazmjernu povezanost natrija izlučenog urinom i volumena urina, koja je postigla statističku značajnost trećeg ($p<0,001$, $p<0,001$) i šestog ($p<0,001$, $p=0,002$) dana studije. U uvjetima sačuvane bubrežne perfuzije natriureza ovisi o tubularnim mehanizmima, odnosno količina filtriranog natrija ne kontrolira natriurezu. Bolesnici iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid imali su statistički značajno nižu vrijednost količine filtriranog natrija i natriureze šestog dana studije, uz statistički značajnu hipotenziju, tahikardiju i smanjenu glomerularnu filtraciju. U tim uvjetima smanjene perfuzije bubrega registrirana je statistički značajna povezanost između količine filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom šestog dana studije. Iako su bolesnici iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina imali kliničke i laboratorijske pokazatelje sačuvane bubrežne perfuzije i vrijednosti glomerularne filtracije, šestog dana studije detektirali smo statistički značajnu povezanost između količine filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom što je bio indirektni pokazatelj kompromitirane bubrežne perfuzije. Mi smo kao i Trevisani²²⁷ uočili upravo srazmjernu povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i kalijureze. Naši rezultati pokazuju da sadržaj natrija u filtratu u distalnom kanaliću i količina natrija izlučenog urinom nisu imali utjecaja na kalijurezu. U obje skupine bolesnika registrirali smo potpunu desinhronizaciju između ove dvije funkcije. U zdravih dobrovoljaca kalijureza je obrnuto srazmjerno povezana s volumenom urina i natriurezom koji su u dnevnom ritmu najniži noću. U obje skupine naših bolesnika kalijureza je bila upravo srazmjerno povezana s volumenom urina.

14.) Plazmatska koncentracija aldosterona i natriureza bile su obrnuto srazmjerno povezane za obje skupine bolesnika u bazalnim i kontrolnim mjerenjima tijekom studije. Statistički značajna povezanost registrirana je za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($p=0,002$) šestog dana studije. Promatrana povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i kalijureze bila je upravo srazmjerna tijekom studije za obje skupine bolesnika, ali bez statističke značajnosti. Obrnuto srazmjerna povezanost između natriureze i plazmatske koncentracije aldosterona potvrđuju tezu da je aldosteron jedan od važnijih modulatora ravnoteže soli u cirozi jetre s masivnim ascitesom. Učinak aldosterona na distalni kanalić nefrona ovisi o plazmatskoj koncentraciji aldosterona, njegovoj aktivnosti i učinkovitosti.

Važno zapažanje naše studije je upravo srazmjerna povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i doprinosa aldosterona kalijurezi za obje skupine bazalnim i kontrolnim mjerenjima trećeg i šestog dana bolesti. Povezanost je bila statistički značajna za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($p<0,001$) trećeg dana studije, a za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid trećeg ($p=0,001$) i šestog ($p=0,003$) dana studije. Ovi rezultati potvrđuju tezu da je aldosteron značajan čimbenik u regulaciji lučenja kalija kod bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom. Iako su bolesnici iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina imali statistički značajno nižu plazmatsku koncentraciju aldosterona šestog dana studije ($p=0,041$) i sačuvanu perfuziju bubrega njegova trajno povišena plazmatska koncentracija dovela je do povećanog učinka na distalni kanalić zbog povećane tubularne osjetljivosti na aldosteron.

15.) Bolesnici uključeni u našu studiju bili su homogena skupina bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom neosjetljivim na liječenje kod kojih je liječenje diureticima obustavljeno 2-7 dana prije početka studije. Unatoč obustavljanja diuretske terapije srednja vrijednost atrijskog natriuretičkog peptida je bila $38,87 \pm 67,84$ pg/ml za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i $20,55 \pm 18,26$ pg/ml za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid na početku studije. Iako je nastanak ascitesa povezan sa smanjenjem efektivnog volumena arterijske krvi, njegovo smanjenje nastaje s početne visoke razine i vjerojatno je sposobno potaknuti razvitak azotemije, ali nije dostatno za smanjenje razine atrijskog natriuretičkog peptida. Slijedeći mogući uzrok bi mogao biti direktni simpatički utjecaj zbog porasta intrahepatalnog tlaka. Do sada je nedvojbeno dokazano da liječenje diureticima,²¹⁵ gastro-intestinalno krvarenje, promjene u unosu soli hranom¹⁸⁰ i različiti protokoli uzimanja krvi za analizu²⁷³ utječu na vrijednost atrijskog natriuretičkog peptida kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom. Horizontalan položaj tijela bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom povezan je sa značajnim porastom centralnog volumena arterijske krvi što potvrđuju i rezultati naše studije. Iako nije registrirana statistički značajna razlika u bazalnoj vrijednosti plazmatske razine atrijskog natriuretičkog peptida ($p=0,245$) između skupina mirovanje-paracenteza-albumin / plazma / želatina ($38,87 \pm 67,84$ pg/ml) i kretanje - paracenteza / furosemid ($20,55 \pm 18,26$ pg/ml) bolesnici s mirovanjem u horizontalnom položaju imali su dvostruko više vrijednosti ANP-a.

Odstranjenje 6 litra ascitesa paracentezom i nadoknada cirkulirajućeg volumena infuzijom koloidne otopine doveli su do trostrukog porasta atrijskog natriuretičkog peptida koji se šestog dana studije vratio na početne vrijednosti. Iako smo u svim mjerenjima registrirali upravo srazmjernu povezanost između plazmatske razine atrijskog natriuretičkog peptida i natriureze, registriran porast plazmatske razine atrijskog natriuretičkog peptida prvog dana studije za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina nije bio statistički značajno povezan s natriurezom. Statistički značajno viša vrijednost ($p=0,024$) omjera atrijskog natriuretičkog peptida i plazmatske koncentracije aldosterona za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($1,56 \pm 2,44$) u odnosu na skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($0,27 \pm 0,40$) u šestom satu prvog dana studije dovela je do pozitivnog pomaka natriuretičkih sila naprama antinatriuretičkom učinku aldosterona i dvostruko veće, statistički nesignifikantne ($p=0,113$) natriureze ($0,04 \pm 0,06$ mmol/min) u odnosu na skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($0,02 \pm 0,02$ mmol/min). Omjer atrijskog natriuretičkog peptida i plazmatske koncentracije aldosterona šestog dana studije za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid bio je statistički značajno upravo srazmjerno povezan s natriurezom ($p=0,003$).

16.) Analiza korigirane dnevne bilance natrija prvog dana studije pokazala je statistički značajno nižu dnevnu bilancu natrija za skupinu mirovanje-paracenteza-plazma u usporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin ($p=0,039$); za skupinu mirovanje-paracenteza-želatina u usporedbi sa skupinom mirovanje-paracenteza-albumin ($p=0,012$) i za skupinu mirovanje-paracenteza-želatina u usporedbi sa skupinom kretanje-paracenteza ($p=0,002$). Drugog, petog i šestog dana studije nije bilo statistički značajne razlike između skupina u dnevnoj bilanci natrija. Trećeg ($p=0,028$) i četvrtog ($p=0,023$) dana studije registrirane su statistički značajno niže dnevne bilance natrija za skupinu kretanje-paracenteza u odnosu na skupinu kretanje-furosemid. Analiza ukupne bilance natrija tijekom 6 dana studije pokazala je statistički značajno niže vrijednosti ukupne bilance natrija za skupinu kretanje-furosemid

($p < 0,001$) u usporedbi sa skupinama liječenih paracentezom. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj bilanci natrija unutar skupina liječenih paracentezom.

17.) Analiza komplikacija liječenja šestog dana studije registrirala je statistički značajno više pogoršanja stupnja portalne encefalopatije u skupini kretanje-paracenteza/furosemid ($p = 0,032$). Iako je pogoršanje bubrežne funkcije mjereno porastom vrijednosti ureje u serumu za 50% na vrijednost veću od 4,98 mmol/L registrirano u 30% bolesnika iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid nije bilo statistički značajne razlike između skupina mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina i kretanje-paracenteza/furosemid u pogoršanju bubrežne funkcije šestog dana studije. Za razliku od navedenih pokazatelja pogoršanja bubrežne funkcije registrirana je statistički značajno niža vrijednost klirensa kreatinina ($p = 0,005$) za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($44,64 \pm 21,81$ ml/min) u odnosu na skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($64,07 \pm 24,36$ ml/min) šestog dana studije.

Analiza pokazatelja razvitka efektivne hipovolemije šestog dana studije zabilježila je statistički značajno veću učestalost smanjenja srednjeg arterijskog tlaka za 15 mm Hg na vrijednost manju od 93,33 mm Hg ($p < 0,001$) i porasta vrijednosti reninske aktivnosti plazme za 50% na vrijednost veću od 4 η g/ml/h ($p < 0,001$) za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid.

Postparacentezni cirkulatorni disfunkcijski sindrom povezan je s pogoršanjem neurohumoralne kontrole ravnoteže soli bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom i lošijim ishodom bolesti. Iako su do sada studije usporedbe učinkovitosti infuzije 20% humanog albumina s malim sadržajem natrija i drugih koloidnih otopina: dextrana-70,²¹¹ želatine²¹⁰ i škroba²¹⁸ pokazale jednaku djelotvornost u liječenju ascitesa, albumin je najuspješniji u prevenciji nastanka postparacenteznog cirkulatornog disfunkcijskog sindroma.^{31,42}

10. SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja bila je studija uloge sekundarnog hiperaldosteronizma i ANP-a u održavanju ravnoteže soli i ishodu bolesti u cirozi jetre s ascitesom. Pedeset bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom u Child-Pugh C stadiju bolesti randomizirano je u skupine s različitim terapijskim protokolima liječenja ascitesa, te je studiran utjecaj liječenja na kratkoročni ishod bolesti i tražen je klinički i/ili laboratorijski mjerljiv utjecaj primijenjenih vrsta liječenja na ravnotežu soli.

Kratkoročan ishod bolesti (30 dana) studiran univarijantnim modelom Coxove regresije povezo je serumske vrijednosti ureje ($p=0,002$), kreatinina ($p=0,011$), kalija ($p=0,005$) i natrija ($p=0,002$), klirensa kreatinina ($p=0,020$), RAP-a ($p=0,002$) i aldosterona ($p=0,009$) s povećanim rizikom smrti; studiran multivarijantnim modelom Coxove regresije povezo je tahikardiju ($p=0,042$) i porast vrijednosti ureje ($p=0,030$) u serumu s povećanim rizikom smrti. Model stupanjske regresije pokazao je da je povećan relativni rizik smrti bio povezan uz porast vrijednosti RAP-a prvog dana studije u šestom satu za jednu mjernu jedinicu za 14,5% ($p=0,002$), pad vrijednosti natrija u serumu za jednu mjernu jedinicu trećeg dana za 60,7% ($p=0,002$) i porast vrijednosti pulsa u minuti za jednu mjernu jedinicu šestog dana studije za 17,6% ($p=0,045$). Hiponatrijemija registrirana trećeg dana studije bila je čimbenik s najvećom prognostičkom vjerojatnosti razvitka hepatorenalnog sindroma i smrtnog ishoda bolesti u vremenskom intervalu od 30 dana.

Mirovanje u horizontalnom položaju kroz 24 sata rezultiralo je značajnim, statistički nesignifikantnim smanjenjem stupnja aktivacije RAA sustava i povećanjem sinteze i lučenja ANP-a. Odstranjenje 6 litara ascitesa paracentezom i nadoknada cirkulirajućeg volumena infuzijom jedne od koloidnih otopina dovela je do statistički značajnog smanjenja RAP ($p=0,004$) i aldosterona ($p=0,016$), te trostrukog, statistički nesignifikantnog porasta ANP-a ($p=0,056$) i statistički značajnog porasta omjera ANP-a i aldosterona ($p=0,024$) u šestom satu prvog dana studije. Iako su se vrijednosti hormona postepeno vratile na početne do šestog dana studije i dalje su bile statistički značajno niže vrijednosti RAP ($p=0,009$) i aldosterona ($p=0,041$) u odnosu na skupinu kretanje-paracenteza/furosemid, za koju smo registrirali statistički značajno više vrijednosti RAP ($p=0,002$) i aldosterona ($p=0,005$) šestog dana studije u odnosu na bazalna mjerenja prvog dana studije.

Opažen porast vrijednosti ANP-a nakon paracenteze i nadoknade cirkulirajućeg volumena jednom od koloidnih otopina potvrđuje tezu o postojanju srčane rezerve za povećanom sintezom i sekrecijom ANP-a kod bolesnika sa cirozom jetre i masivnim ascitesom u Child-Pugh C stadiju bolesti. Osnovni mehanizam akutnog povećanog otpuštanja ANP-a je rastezljivost atrija inducirana nadoknadom cirkulirajućeg volumena koloidnom otopinom i upravno je srazmjerna s primijenjenim volumenom.

Hiperreninemija i sekundarni hiperaldosteronizam bili su u trajnoj statistički značajnoj upravno srazmjernoj povezanosti ($p<0,001$), povećana sinteza i sekrecija aldosterona bila je pod utjecajem apsolutne vrijednosti renina i gubitka funkcije periodičnog lučenja. Povezanost je bila to značajnija što su bolesnici više vremena proveli u uspravnom položaju tijela bez ograničenja u kretanju: kontrolna mjerenja drugog ($p=0,001$), trećeg ($p<0,001$) i šestog ($p<0,001$) dana studije. Viši stupanj aktivnosti RAA sustava bio je povezan sa

značajnim smanjenjem glomerularne filtracije što smo dokazali statistički značajnom upravno srazmjernom povezanosti srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina ($p=0,043$) i obrnuto srazmjernom povezanosti RAP i aldosterona i klirensa kreatinina ($p=0,032$; $p=0,046$) i volumena urina trećeg ($p=0,032$; $p=0,032$) i šestog ($p=0,032$; $p=0,041$) dana studije za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid. Ni jedan od primijenjenih protokola liječenja nije doveo do smanjenja formiranja hiperosmolalnog urina.

Terapijski protokol kretanje-paracenteza/furosemid rezultirao je statistički značajno nižom vrijednostima filtriranog natrija ($p=0,005$) i natrija izlučenog urinom ($p=0,032$) šestog dana studije uz statistički značajnu hipotenziju ($p<0,001$), tahikardiju ($p=0,001$) i smanjen klirens kreatinina ($p=0,005$). Promatrana povezanost između ove dvije varijable bila je upravno srazmjerna tijekom studije za obje skupine bolesnika, a statistički značajna za obje skupine šestog dana studije ($p<0,001$, $p<0,001$). Sadržaj natrija u filtratu u distalnom kanaliću i količina natrija izlučenog urinom nisu imali utjecaja na kalijurezu. U obje skupine bolesnika registrirali smo potpunu desinhronizaciju između ove dvije funkcije.

Obrnuto srazmjerna povezanost između natriureze i aldosterona potvrđuje tezu da je aldosteron jedan od važnijih modulatora ravnoteže soli u cirozi jetre s masivnim ascitesom. Učinak aldosterona na distalni kanalić nefrona ovisi o plazmatskoj koncentraciji aldosterona, njegovoj aktivnosti (doprinosu aldosterona kalijuriji) i učinkovitost (učinka aldosterona na distalni kanalić). Iako su bolesnici iz skupine mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina imali statistički značajno nižu plazmatsku koncentraciju aldosterona šestog dana studije ($p=0,041$) i sačuvanu perfuziju bubrega njegova trajno povišena plazmatska koncentracija dovela je do povećanog učinka na distalni kanalić zbog povećane tubularne osjetljivosti na aldosteron.

Odstranjenje 6 litra ascitesa paracentezom i nadoknada cirkulirajućeg volumena infuzijom koloidne otopine doveli su do trostrukog porasta ANP-a koji se šestog dana studije vratio na početne vrijednosti. Iako smo u svim mjerenjima registrirali upravno srazmjernu povezanost između plazmatske razine ANP-a i natriureze, registriran porast plazmatske razine ANP-a prvog dana studije za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina nije bio statistički značajno povezan s natriurezom. Statistički značajno viša vrijednost omjera ANP-a i aldosterona ($p=0,024$) za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina ($1,56\pm 2,44$) u odnosu na skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($0,27\pm 0,40$) u šestom satu prvog dana studije dovela je do pozitivnog pomaka natriuretičkih sila naprama antinatriuretičkom učinku aldosterona i dvostruko veće, statistički nesigificantne ($p=0,113$) natriureze ($0,04\pm 0,06$ mmol/min) u odnosu na skupinu kretanje-paracenteza/furosemid ($0,02\pm 0,02$ mmol/min).

Analiza korigirane dnevne bilance natrija prvog dana studije pokazala je statistički značajno nižu vrijednost za skupinu mirovanje-paracenteza-želatina u usporedbi sa skupinom kretanje-paracenteza ($p=0,002$) zbog povećanog unosa natrija infuzijom otopine želatine. Analiza ukupne bilance natrija tijekom 6 dana studije pokazala je statistički značajno niže vrijednosti ukupne bilance natrija za skupinu kretanje-furosemid ($p<0,001$) u usporedbi sa skupinama liječenih paracentezom. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj bilanci natrija unutar skupina liječenih paracentezom.

Bolesnici iz skupine kretanje-paracenteza/furosemid imali su statistički značajno više pogoršanja stupnja portalne encefalopatije ($p=0,032$), smanjenje vrijednosti klirensa kreatinina ($p=0,005$), veću učestalost smanjenja srednjeg arterijskog tlaka ($p<0,001$) i porast RAP za 50% ($p<0,001$) šestog dana studije. Mirovanje 24 sata prije i nakon zahvata, odstranjenje 6 litara ascitesa paracentezom i nadoknada cirkulirajućeg volumena 20% otopinom humanog albumina s malim sadržajem natrija bili su najuspješniji u prevenciji nastanka postparacentezonog cirkulatornog disfunkcijskog sindroma. Registrirano smanjenje aktivnosti RAA sustava i porast sinteze i lučenja ANP-a rezultiralo je statistički značajnim porastom natriureze ($p=0,032$) šestog dana studije, bez porasta vodene diureze.

11. SUMMARY

The aim of the study was to determine the role of secondary hyperaldosteronism and atrial natriuretic peptide (ANP) in maintaining the balance of sodium and the outcome of liver cirrhosis with ascites. Fifty patients with liver cirrhosis and massive ascites in Child-Pugh stage C of the disease were randomly allocated into groups that underwent different protocols for the treatment of ascites. We analyzed the influence of the treatment protocol on the short-term outcome of the disease and aimed to identify clinically and/or laboratory-measurable influence of administered treatment protocols on the balance of sodium.

The analysis of short-term outcome (30 days) with univariate Cox regression model revealed the association of serum urea ($p=0,002$), creatinine ($p=0,011$), potassium ($p=0,005$) and sodium ($p=0,002$), creatinine clearance ($p=0,020$), RAP ($p=0,002$), and aldosterone ($p=0,009$) with increased risk of fatal outcome. Multivariate Cox regression model revealed the association of tachycardia ($p=0,042$) and increased values of serum urea ($p=0,030$) with increased risk of fatal outcome. Regression stepwise analysis showed that the increased risk of fatal outcome was associated with an increase in RAP values in the sixth hour on day 1 of the study for one unit of measure for 14.5% ($p=0.002$), decrease in serum sodium for one unit of measure on day 3 for 60.7% ($p=0.002$), and increase in heart beat frequency per minute for one unit of measure on day 6 of the study for 17.6% ($p=0.045$). Hyponatremia detected on day 3 of the study had the greatest prognostic value with respect to the development of hepatorenal syndrome and fatal outcome within 30 days.

Bed rest for 24 hours led to a non-significant decrease in the degree of renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system activation and increased ANP synthesis and release. Removal of 6 L of ascites and volume replacement with colloid infusion led to a significant decrease in RAP ($p=0.004$) and aldosterone ($p=0.016$), threefold, but non-significant increase in ANP ($p=0.056$), and significant increase in the ANP/aldosterone ratio ($p=0.024$) in sixth hour on day 1 of the study. Although the hormonal values had returned to initial values by day 6 of the study, the values of RAP ($p=0.009$) and aldosterone ($p=0.041$) remained significantly lower than in the no bed rest-paracentesis/furosemide group. In the latter group, we found significantly increased values of RAP ($p=0.002$) and aldosterone ($p=0.005$) on day 6 in comparison with basal values measured on day 1.

The observed increase in ANP values after paracentesis and volume expansion with a colloid solution confirms the thesis that there is a cardiac reserve for increased synthesis and secretion of ANP in patients with liver cirrhosis and massive ascites in Child-Pugh stage C. The main mechanism of acutely increased release of ANP is atrial stretch induced by the replacement of circulating volume, which is directly proportionate to the administered volume of colloid solution.

Hyperreninemia and secondary hyperaldosteronism showed significant directly proportionate association ($p<0.001$). Increased synthesis and secretion of aldosterone was influenced by the absolute value of renin and loss of periodic secretion function. The more time patients spent in the vertical position of the body with no activity restrictions, the more significant was association: control measurements on day 2 ($p=0.001$), day 3 ($p<0.001$), and day 6 ($p<0.001$). Higher degree of RAA system activity associated with significant decrease in glomerular filtration, which was proved by significant directly proportionate association between mean arterial pressure and creatinine clearance ($p=0.043$) and inversely proportionate association of RAP and aldosterone with creatinine clearance ($p=0.032$; $p=0.046$) and urine volume on day 3

($p=0.032$; $p=0.032$) and day 6 ($p=0.032$; $p=0.041$) in the no bed rest-paracentesis/furosemide group. None of the treatment protocols decreased the hyperosmolality of urine produced.

No bed rest-paracentesis/furosemide as a treatment protocol resulted in significantly lower values of filtrated sodium ($p=0.005$) and sodium excreted in the urine ($p=0.032$) on day 6 of the study, with significant hypotension ($p<0.001$), tachycardia ($p=0.001$), and decreased creatinine clearance ($p=0.005$). Association between these two variables was directly proportionate during the study in both groups of patients, and significant in both groups on day 6 ($p<0.001$ for both groups). Sodium content in distal tubules filtrate and the amount of sodium in the urine did not influence kaliuresis. In both groups of patients, we detected complete desynchronization of these two functions.

Inversely proportionate association between natriuresis and aldosterone confirms the thesis that aldosterone is one of the important modulators of the balance of sodium in patients with liver cirrhosis and massive ascites. The effect of aldosterone on the distal tubule of the nephron depends on plasma concentration of aldosterone, its activity, and its effectiveness. Although the patients in the bed rest-paracentesis-albumin/plasma/gelatine group had significantly lower plasma concentration of aldosterone on day 6 ($p=0.041$) and preserved renal perfusion, constantly increased plasma concentration resulted in its stronger effect on distal tubule due to increased tubular sensitivity to aldosterone.

Removal of 6 L of ascites and replacement of circulating volume with colloid solution infusion resulted in the threefold increase in ANP, whose values returned to initial ones on day 6 of the study. Although the directly proportionate association between plasma concentration of ANP and natriuresis was determined on each measurement, the detected increase in plasma ANP on day 1 in the bed rest-paracentesis-albumin/plasma/gelatin group was not significantly associated with natriuresis. Significantly higher value of ANP/aldosterone ratio ($p=0.024$) in the bed rest-paracentesis-albumin/plasma/gelatin group (1.56 ± 2.44) than that in the no bed rest-paracentesis/furosemide group (0.27 ± 0.40) in the sixth hour on day 1 resulted in a positive shift in natriuretic forces, as opposed to antinatriuretic effect of aldosterone and twofold but non-significant natriuresis (0.04 ± 0.06 mmol/min) when compared with the no bed rest-paracentesis/furosemide group (0.02 ± 0.02 mmol/min).

Corrected daily balance of sodium on day 1 of the study showed significantly lower value in the bed rest-paracentesis-gelatin group of patients than in the no bed rest-paracentesis group ($p=0.002$) due to increased intake of sodium through gelatin solution infusion. Analysis of total sodium balance during 6 days of the study showed significantly lower values of total sodium balance in no bed rest-furosemide group of patients ($p<0.001$) than in the groups treated with paracentesis. There was no significant difference in total sodium balance between groups treated with paracentesis.

There were significantly more patients in no bed rest-paracentesis/furosemide group with hepatic encephalopathy ($p=0.032$), decreased creatinine clearance ($p=0.005$), more frequent decrease in mean arterial pressure ($p<0.001$), and 50% RAP increase ($p<0.001$) on day 6 of the study. Bed rest during 24 hours before and after paracentesis, removal of 6 L of ascites, and replacement of circulating volume using 20% human albumin with low sodium content were the most successful in prevention of post-paracentesis circulatory dysfunctional syndrome. Detected decrease in RAA system activity and increase in the synthesis and release of ANP resulted in a significant increase in natriuresis ($p=0.032$) on day 6 of the study, without increase in water diuresis.

12. LITERATURA

1. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. U: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH ur. Sleisenger&Fordtran's gastrointestinal and liver diseases. 6. izdanje. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1998. str. 1310-31.
2. Sherlock S. Ascites. U: Sherlock S, Dooley J ur. Diseases of the liver and biliary system. 10. izdanje. London: Blackwell Science; 1997. str. 119-34.
3. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
4. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1971;61:742-50.
5. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:1059-68.
6. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites and renal sodium retention in cirrhosis. The "overflow" theory of ascites formation. *Ann NY Acad Sci* 1970;170:202-6.
7. Martin PY, Schrier W. Pathogenesis of water and sodium retention in cirrhosis. *Kidney Int* 1997;51(Suppl 59):S43-9.
8. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:1065-72.
9. Salo J, Guevara M, Fernandes-Esparrach G, Bataller R, Gines A, Jimenez W i sur. Impairment of renal function during moderate physical exercise in cirrhotic patients with ascites: relationship with activity of neurohormonal systems. *Hepatology* 1997;25:1338-42.
10. Jespersen B. Regulation of renal sodium and water excretion in the nephrotic syndrome and cirrhosis of the liver. *Dan Med Bull* 1997;44:191-207.
11. Mortensen RM, Williams GH. Modification of aldosterone secretion in regulating sodium homeostasis. U: Felig P, Baxter JD, Frohman LA ur. *Endocrinology and Metabolism*. 3. internacionalno izdanje. New York (NY): McGraw-Hill Inc; 1991. str. 1668-74.
12. Ehrich EN, Friedman AL, Shenker Y. Hormonal regulation of electrolyte and water metabolism. U: Felig P, Baxter JD, Frohman LA ur. *Endocrinology and Metabolism*. 3. internacionalno izdanje. New York (NY): McGraw-Hill Inc; 1991. str. 1689-90.
13. Sellars L, Shore C, Wilkinson R, James OF, Robson V. Sodium status and the renin-angiotensin-aldosterone system in compensated liver disease. *Eur J Clin Invest* 1981;11:299-304.
14. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A i sur. Randomized comparative study of efficacy of furosemide vs spironolactone in non-azotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84:961-8.
15. Rosoff L Jr, Zia P, Reynolds T, Horton R. Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1975;69:689-705.
16. Mitch WE, Whelton PK, Cooke CR, Walker WG, Maddrey WC. Plasma levels and hepatic extraction of renin and aldosterone in alcoholic liver disease. *Am J Med* 1979;66:804-10.
17. Henriksen JH, Shutten JH, Bendtsen F, Warberg J. Circulating atrial natriuretic peptide (ANP) and central blood volume in cirrhosis. *Liver* 1986;6:361-8.
18. Bonkowsky HL, Hartle DK, Mellen BG, Kutner M, Galambos JT. Plasma concentration of immunoreactive atrial natriuretic peptide in hospitalized cirrhotic and non-cirrhotic patients: evidence for a role of deficient atrial natriuretic peptide in pathogenesis of cirrhotic ascites. *Am J Gastroenterol* 1988;83:531-5.
19. Gines P, Jimenez W, Arroyo V, Novasa M, Lopez C, Tito L i sur. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 1988;8:636-42.

20. La Villa G, Lazzeri C, Pascale A, Sestini S, Bisi G, Sciagra R i sur. Cardiovascular and renal effects of low dose atrial natriuretic peptide in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:852-7.
21. Gerbes AL, Wernze H, Arendt RN, Riedel A, Sauerbruch T, Paumgartner G. Atrial natriuretic factor and renin-aldosterone in volume regulation of patients with cirrhosis. *Hepatology* 1989;9:417-22.
22. Goetz KL. Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988;254:E1-15.
23. Weidemann P, Saxenhofer H, Ferrier C, Shaw SG. Atrial natriuretic peptide in man. *Am J Nephrol* 1988;8:1-14.
24. Bichet DG, Graves MB, Schrier RW. Mechanisms of improvement of water and sodium excretion by immersion in decompensated cirrhotic patients. *Kidney Int* 1983;24:788-94.
25. Klepetko W, Muller CH, Hartter E, Miholics J, Schwartz C, Woloszczek W i sur. Plasma atrial natriuretic factor in cirrhotic patients with ascites: effect of peritoneovenous shunt implantation. *Gastroenterology* 1988;95:764-70.
26. Jaspersen B, Eiskjaer H, Jensen JD, Morgensen CE, Sorensen SS, Pedersen EB. Effects of high dose atrial natriuretic peptide on renal hemodynamics, sodium handling and hormones in cirrhotic patients with and without ascites. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:273-88.
27. Epstein M. Atrial natriuretic factor and liver disease. U: Epstein M ur. *The Kidney in Liver Disease*. 4. izdanje. Philadelphia (PA): Hanley and Belfus, Inc; 1996. str. 339-58.
28. Arroyo V. Treatment of ascites. *Cro J Gastroent Hepatol* 1997;(Suppl 1):43-6.
29. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-42.
30. Salo J, Gines A, Gines P. The impairment in effective intravascular volume after paracentesis is not due to a reduction of plasma volume. *J Hepatol* 1995;23(Suppl 1):117.
31. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenceh E, Abecasis R i sur. Randomized trial comparing albumin, dextran-70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-10.
32. Ruiz de Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579-86.
33. Arroyo V, Gines P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G i sur. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
34. Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J i sur. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-502.
35. Antillon MR, Runyon BA. Postparacentesis plasma expansion prevents asymptomatic laboratory abnormalities, but does it have any impact on morbidity or mortality? *Gastroenterology* 1991;100:1455-7.
36. Chobanian AV, Lille RD, Tercyak A, Blevins P. The metabolic and hemodynamic effects of prolonged bed rest in normal subjects. *Circulation* 1974;49:551-9.
37. Bernardi M, di Marco C, Trevisani F, Fornale L, Andreone P, Cursaro C i sur. Renal sodium retention during upright posture in preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:188-93.
38. Trevisani F, Bernardi M, Gasbarrini A, Tame MR, Giancane S, Andreone P i sur. Bed rest induced hypernatriuresis in cirrhotic patients without ascites: does it contribute to maintain "compensation"? *J Hepatol* 1992;16:190-6.
39. Bernardi M, Trevisani F, Fornale L, di Marco C, Gasbarrini A, Baraldini M i sur. Renal sodium handling in cirrhosis with ascites: mechanisms of impaired natriuretic response to reclining. *J Hepatol* 1994;21:1116-22.
40. Salo J, Gines A, Anibarro L, Jimenez W, Bataller R, Claria J i sur. Effect of upright posture and physical exercise on endogenous neurohumoral systems in cirrhotic patients with sodium retention and normal supine plasma renin, aldosterone and norepinephrin levels. *Hepatology* 1995;22:479-87.

41. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MR, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg* 1973;60:646-9.
42. Degoricija V. Racionalno liječenje ascitesa u cirozi jetre (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet; 1999. str. 105-18.
43. Ratnoff OD, Patek AJ Jr. The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver: an analysis of 386 cases. *Medicine* 1942;21:207-68.
44. Schlichting P, Christensen E, Fauerholdt L, Poulsen H, Jukl E, Tygstrup N. Main causes of death in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:881-8.
45. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P, Arico S, Decarli A. Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: age-period-cohort analysis and changing alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1997;26:100-9.
46. Atterbury CE. Prognosis in cirrhosis: disbelieving Cassandra. *J Clin Gastroenterol* 1983;5:359-60.
47. Saunders JB, Walters JR, Davis AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:263-6.
48. Conn HO, Lieberthal MM. Assessment of mental state. U: Conn HO, Lieberthal MM ur. *The hepatic coma syndromes and lactulose*. Baltimore (MA): The Williams & Wilkins; 1979. str. 169-88.
49. Conn HO. Hepatic encephalopathy. U: Schiff L, Schiff ER ur. *Diseases of the liver*. 7. izdanje. Philadelphia (PA): J.B. Lippincott Company; 1993. str. 1042-3.
50. Corrao G, Arico S, Zambon A, Torchio P, DiOrio F. Female sex and the risk of liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1174-80.
51. Corrao G, Arico S, Zambon A, Torchio P, Lepore AR, Busellin G i sur. Is alcohol a risk factor for liver cirrhosis in HB_sAg and anti-HCV negative subjects? Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *J Hepatol* 1997;27:470-6.
52. Powell WJ, Klatskins G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. *Am J Med* 1968;44:406-20.
53. Patek AJ, Koff RS. Predicting clinical recovery from alcoholic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1983;5:303-6.
54. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Kapur BM, Israel Y. Reliability of assessment of alcohol intake based on personal interviews in a liver clinic. *Lancet* 1979;2:1354-6.
55. Pande NV, Resnick RH, Yee W, Eckardt VF, Shurberg JL. Cirrhotic portal hypertension: Morbidity of continued alcoholism. *Gastroenterology* 1978;74:64-9.
56. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. III. Histological changes. *Gastroenterology* 1972;63:1026-30.
57. The Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Sex, ascites, and alcoholism in survival of patients with cirrhosis: effect of prednisone. *N Engl J Med* 1974;291:271-7.
58. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Brugnera M, Rimola A i sur. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8.
59. Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Jukl E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis: survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:999-1006.
60. Pinto HC, Abrantes A, Esteves AV, Almeida H, Correia JP. Long term prognosis of patients with cirrhosis of the liver and upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1239-43.
61. Graudal N, Hubeck B, Bonde J, Thomsen AC. The prognostic significance of bacteremia in hepatic cirrhosis. *Liver* 1987;7:138-41.
62. Tameda Y, Yoshizawa N, Takase K, Nakano T, Kosaka Y. Prognostic value of peritoneoscopic findings in cirrhosis of the liver. *Gastrointest Endosc* 1990;36:34-8.
63. Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 1988;8:222-7.

64. Barrett G. Hepatic venous pressure gradient as a predictor of survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:850-4.
65. Poynard T, Zourabichvili O, Hilpert G, Naveau S, Poitriue A, Benetar C i sur. Prognostic value of total serum bilirubin/ γ -glutamyl transpeptidase ratio in cirrhotic patients. *Hepatology* 1984;4:324-7.
66. Schlichting P, Christensen E, Andersen PK, Fauerholdt L, Juhl E, Poulsen H i sur. Prognostic factors in cirrhosis identified by Cox's regression model. *Hepatology* 1983;3:889-95.
67. Shellman RG, Fulkerson WJ, DeLong E, Piantadosi CA. Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1988;16:671-8.
68. Homann C, Varming K, Hogasen K, Mollnes TE, Grandal N, Thomsen AC i sur. Acquired C₃ deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut* 1997;40:544-9.
69. Bircher J. Assessment of prognosis in advanced liver disease: to score or to measure, that's the question. *Hepatology* 1986;6:1036-7.
70. van Dam GM, Verbaan BW, Therneau TM, Dickson ER, Malinchoc M, Murtangh PA i sur. Primary biliary cirrhosis: Dutch application of the Mayo Model before and after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1997;44:732-43.
71. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Picklmayer R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high and low risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997;25:652-7.
72. Gonzalez E, Rimola A, Navasa M, Andren H, Grandel L, Garcia-Valdecasas JC i sur. Liver transplantation in patients with non-biliary cirrhosis: prognostic value of preoperative factors. *J Hepatol* 1998;28:320-8.
73. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Thernean TH, Kosberg CL i sur. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33:464-70.
74. Child CG III, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. U: Child CG III ur. The liver and portal hypertension. Philadelphia (PA): WB Saunders; 1964. str. 50.
75. Conn HO. A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology* 1981;6:673-6.
76. Reynolds TB. Results of a 12-year randomized trial of portocaval shunts in patients with alcoholic liver disease and bleeding varices. *Gastroenterology* 1981;80:1005-11.
77. Sauerbruch T, Ansari H, Wotzka R, Soehendra N, Kopcke W. Prognostic parameters in liver cirrhosis, varicose bleeding and sclerosing therapy. Prospective comparison of a prognostic system with the Child classification obtained by discriminant analysis. *Dtsch Med Wochenschr* 1988;113:11-14.
78. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E i sur. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984;4:430-5.
79. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987;7:660-4.
80. Conn HO, Atterbury CE. Cirrhosis. U: Schiff L, Schiff ER ur. Diseases of the liver. 7. izdanje. Philadelphia (PA): J.B. Lippincott Company; 1993. str. 921-3.
81. Orrego H, Israel Y, Blake JE, Medline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983;3:896-905.
82. Christensen E, Schlichting P, Andersen FK, Fauerholdt L, Schou G, Pedersen BV i sur. Updating prognosis and therapeutic effect evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time-dependent variables. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:163-74.
83. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:269-76.
84. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-81.

85. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Statist Soc B* 1972;34:187-220.
86. Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, Rakela J, Offord KP, Brown DL. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1999;90:42-53.
87. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997;122:730-6.
88. Mannes GA, Thieme C, Stallaard F, Wang T, Sauerbruch T, Paumgartner G. Prognostic significance of serum bile acids in cirrhosis. *Hepatology* 1986;6:50-3.
89. Adler M, van Laethem J, Glibert A, Gelin M, Bourgeois N, Vereerstraeten P, Cremer M. Factors influencing survival at one year in patients with nonbiliary hepatic parenchymal cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1990;35:1-5.
90. Adler M, Verset D, Bouhdid H, Bourgeois N, Gulbis B, LeMoine O i sur. Prognostic evaluation of patients with parenchymal cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:642-9.
91. Cardenas A, Gines P, Uriz X, Bessa JM, Salmeron A, Mas R i sur. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis. Incidence, clinical course, predictive factors and short-term prognosis. *J Hepatol* 2001;34(Suppl 1):67.
92. Butt AK, Khan AA, Alam A, Shah SW, Shafgat F, Nagvi AB. Predicting hospital mortality in cirrhotic patients: comparison of Child-Pugh and Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE III) scoring systems. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2469-75.
93. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG i sur. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-36.
94. Gentilini P, La Villa G, Romanelli RG i sur. Pathogenesis and treatment of ascites in hepatic cirrhosis. *Cardiology* 1994;84(Suppl 2):68-79.
95. Keefe EB. Summary of guidelines on organ allocation and patient listing for liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4(Suppl 1):S108-14.
96. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P i sur. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
97. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S i sur. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-7.
98. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A i sur. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514-19.
99. Gines P, Sanchez-Fueyo A, Fernandez-Esparrach G, Rimola A, Tito L, Bruguera M i sur. Prognostic value of water excretion in cirrhosis with ascites. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1387.
100. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltran J, Kravetz D, Estrada L, Rivera F, Rodes J. Plasma renin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1981;94:198-201.
101. Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989;15:261-6.
102. Bataller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997;17:233-48.
103. Merli M, Riggio O, Dally L i PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology* 1996;23:1041-6.
104. Licata A, D'Amico G, Tarantino I, Fili D, Criscuoli V, Vitanza ML i sur. Prognostic indicators in cirrhosis: the role of Child classification. Overview of 56 published studies and validation in a prospective cohort of patients. *J Hepatol* 2001;34(Suppl 1):59.
105. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME i sur. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome: evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Eng J Med* 1969;280:1367-71.

106. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Longterm survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428-30.
107. Walpnick S, Grosberg S, Kinney M, LeVeen HH. LeVeen continous peritoneal-jugular shunt. Improvement of renal function in ascitic patietnts. *JAMA* 1977;237:131-3.
108. Walser M. Phenomenological analysis of electrolite homeostasis. U: Seldin DW, Giebisch G ur. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2. izdanje. New York (NY): Raven Press, Ltd; 1992. str. 31-43.
109. Klaić B. Rječnik stranih riječi. Zagreb: Nakladni zavod Matice Hrvatske; 1982. str. 552.
110. Hollenberg NK. Set point for sodium homeostasis: surfeit, deficit, and their implications. *Kidney Int* 1980;17:423-9.
111. Bonventre JV, Leaf A. Sodium homeostasis: steady states without a set point. *Kidney Int* 1982;21:880-3.
112. Brickner NS. Extracellular fluid volume regulation: on the evidence for a biologic control system. U: Epstein M ur. *The kidney in liver disease*. New York (NY): Elsevier; 1978. str. 19-30.
113. Skorecki KL, Brenner BM. Body fluid homeostasis in man. A contemporary overwiev. *Am J Med* 1981;70:77-88.
114. Seldin DW. Sodium balance and fluid volume in normal and edematous states. U: Seldin DW, Giebisch ur. *The regulation of sodium and chloride balance*. New York (NY): Raven Press; 1990. str. 261-92.
115. Strauss MB, Lamdin E, Smith WP, Bleifer DJ. Surfeit and deficit of sodium: a kinetic concept of sodium excretion. *Arch Intern Med* 1958;102:527-36.
116. Sealey JE, Laragh JH. A proposed cybernetic system for sodium and potassium homeostasis: coordination of aldosterone and intrarenal physical factors. *Kidney Int* 1974;6:281-90.
117. Ballerman BJ, Levenson DJ, Brenner BM. Renin, angiotensins, kinins, prostaglandins and leukotriens. U: Brenner BM, Rector FC ur. *The kidney*. 5. izdanje. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1996. str. 281-304.
118. Arendhorst WJ, Navar LG. Renal circulation and glomerular hemodynamics. U: Schrier RW, Gottschalk CW ur. *Diseases of the kidney*. Boston (MA): Little, Brown and Co; 1993. str. 65-119.
119. Seely JF, Levy M. Control of extracellular fluid volume. U: Brenner BM, Rector FC ur. *The kidney*. 5. izdanje. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1996. str. 371-407.
120. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin-aldosteron pathway. *Hypertension* 1986;8:553-9.
121. Siragy HM. The subtype 2 (AT₂) angiotensin receptor mediates renal production of nitric oxide in conscious rats. *J Clin Invest* 1997;100:264-9.
122. Berry CA, Rector FC. Active and passive sodium transport in the proximal tubule. *Miner Metab* 1980;4:149-60.
123. Lassiter WE, Gottschalk CW. Regulation of water balance. Urine concentration and dilution. U: Schrier RW, Gottschalk CW ur. *Diseases of the kidney*. Boston (MA): Little, Brown and Co; 1992. str. 119-39.
124. O'Neil RG. Aldosteron regulation of sodium and potassium transport in the cortical collecting duct. *Semin Nephrol* 1990;10:365-74.
125. Stone DK, Crider BP, Xiao Song X. Aldosteron and urinary acidification. *Semin Nephrol* 1990;10:375-9.
126. Lee J, de Wardener HE. Neurosecretion and sodium excretion. *Kidney Int* 1974;6:323-30.
127. Gruber KA, Whitaker JM, Buchalev VM. Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume expanded dogs. *Nature* 1980;287:743-5.
128. Globits S, Frank H, Pacher B, Huelsmann M, Ogris E, Pacher R. Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1997;135:592-7.

129. Buckley MG, Sethi D, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, MacGregor GA. Plasma concentrations and comparison of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in normal subjects, cardiac transplant recipients and patients with dialysis independent or dialysis dependent chronic renal failure. *Clin Sci* 1992;83:437-44.
130. Gunning ME, Ingelfinger JR, King AJ, Brenner BM. Vasoactive peptides and the kidney. U: Brenner MB, Rector FC. ur. *The kidney*. 5. izdanje. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1996. str. 627-712.
131. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nichols HG, Yandle TG. Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;74:1428-35.
132. de Wardener HE, Clarkson EM. Concept of natriuretic hormone. *Physiol Rev* 1985;65:658-759.
133. de Zeeuw D, Janssen WM, de Jong PE. Atrial natriuretic factor: its (patho)physiological significance in humans. *Kidney Int* 1992;41:1115-33.
134. Clinkingbeard C, Sessions C, Shenker Y. The physiological role of atrial natriuretic hormone in the regulation of aldosterone and salt and water metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:582-9.
135. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor. A hormone produced by the heart. *Science* 1985;230:767-70.
136. Christensen G, Leisstad E. Atrial systolic pressure, as well as stretch, is a principal stimulus for release of ANP. *Am J Physiol* 1997;272:H820-6.
137. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988;62:191-5.
138. Anderson JV, Christofides ND, Bloom SR. Plasma release of atrial natriuretic peptide in response to blood volume expansion. *J Endocrinol* 1986;109:9-13.
139. Blaine EH. Atrial natriuretic factor plays a significant role in body fluid homeostasis. *Hypertension* 1990;15:2-8.
140. Raine AE, Erne P, Burgisser E, Muller FB, Bolli P, Burkart F, Buhler FR. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Eng J Med* 1986;315:533-7.
141. Dworkin LD, Ichikawa I, Brenner BM. Hormonal modulation of glomerular function. *Am J Physiol* 1983;244:F95-104.
142. Buckalew VM Jr, Morris M, Hamilton RW. Atrial natriuretic factor. *Adv Intern Med* 1987;32:1-26.
143. Wilkins RM, Redondo I, Brown LA. The natriuretic peptide family. *Lancet* 1997;349:1307-10.
144. Yamiji T, Ishibashi M, Takaku F. Atrial natriuretic factor in human blood. *J Clin Invest* 1985;76:1705-9.
145. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, Buckley MG, Sugden AL, Singer DR i sur. Effect of changes in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in human plasma. *Lancet* 1985;2:1208-11.
146. Richards M, Espiner E, Frampton C, Ikram H, Yandle T, Sopwith M, Cussans N. Inhibition of endopeptidase EC 24.11 in humans. Renal and endocrine effects. *Hypertension* 1990;16:269-76.
147. Kurokawa C. Cellular mechanisms and sites of hormone action in the kidney. U: Seldin DW, Giebisch G ur. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2. izdanje. New York (NY): Raven Press, Ltd; 1992. str. 739-74.
148. Rudd MA, Plavin S, Hirsch AT, Ingelfinger JR, Dzau VJ. Atrial natriuretic factor-specific antibody as a tool for physiological studies: evidence for role of atrial natriuretic factor in aldosterone and renal electrolyte regulation. *Circ Res* 1989;65:1324-9.
149. Van de Stolpe A, Jamison RL. Micropuncture study of the effect of ANP on papillary collecting duct in the rat. *Am J Physiol* 1988;254:F477-83.
150. Veldkamp PJ, Carmines PK, Inscho EW, Navar LG. Direct evaluation of the microvascular actions of ANP in juxtamedullary nephrons. *Am J Physiol* 1988;254:F440-4.

151. Rocha AS, Kudo LH. Atrial peptide and cGMP effects on NaCl transport in inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 259:F258-68.
152. Zeidel ML, Silva P, Brenner BM, Seifter JL. Cyclic GMP mediates effects of atrial peptides on medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 1987;252:F551-9.
153. Bernardi M, De Palma R, Trevisani F, Santini C, Caspani F, Baraldini M, Gasbarrini G. Chronobiological study on factors affecting plasma aldosterone concentration in cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91:683-91.
154. Trevisani F, Colantoni A, Sica G, Gasbarrini A, D'Intino PE, De Notariis S i sur. High plasma levels of atrial natriuretic peptide in preascitic cirrhosis: indirect evidence of reduced natriuretic effectiveness of the peptide. *Hepatology* 1995;22:132-7.
155. Ubeda M, Matzilevich MM, Atucha NM, Garcia-Estan J, Questada T, Tang SS, Ingelfinger JR. Renin and angiotensin mRNA expression in the kidney of rats subjected to long-term bile duct ligation. *Hepatology* 1994;19:1431-6.
156. Bernardi M, Trevisani F, Caracceni P. The renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. U: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW ur. Ascites and renal dysfunction in liver disease. London: Blackwell Science Inc.; 1999. str. 175-97.
157. Unikowsky B, Wexler MJ, Levy M. Dogs with experimental cirrhosis of the liver but without intrahepatic hypertension do not retain sodium or form ascites. *J Clin Invest* 1983;72:1594-604.
158. Levy M. Patogenesis of sodium retention in early cirrhosis of the liver: evidence for vascular overfilling. *Semin Liver Dis* 1994;4:4-13.
159. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1992;15:323-8.
160. Jackson EK, Antagonists of mineralocorticoid receptors. U: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB i sur. ur. Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9. izdanje. New York (NY): McGraw-Hill; 1996. str. 707-9.
161. Reynolds JEF. Spironolactone. U: Martindale The extra Pharmacopoeia. 30. izdanje. London: The pharmaceutical press; 1993. str. 827-8.
162. Caregaro L, Lauro S, Angeli P, Merhel C, Gatta A. Renal water and sodium handling in compensated liver cirrhosis: mechanism of the impaired natriuresis after a saline load. *Eur J Clin Invest* 1985;15:360-4.
163. Wilkinson SP, Smith IK, Moodie H, Poston L, Williams R. Studies on mineralocorticoid "escape" in cirrhosis. *Clin Sci* 1979;56:401-6.
164. Wilkinson SP, Jowett TP, Slater JD, Arroyo V, Moodie H, Williams R. Renal sodium retention in cirrhosis: relation to aldosterone and nephron site. *Clin Sci* 1979;56:169-77.
165. Garcia-Pagan JC, Salmeron Jm, Feu F, Luca A, Gines P, Pizcueta P i sur. Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1095-9.
166. Nevens F, Lijnen P, VanBilloen H, Fevery J. The effect of long-term treatment with spironolactone on variceal pressure in patients with portal hypertension without ascites. *Hepatology* 1996;23:1047-52.
167. Bernardi M, Trevisani F, Santini C, De Palma R, Gasbarrini G. Aldosterone related blood volume expansion in cirrhosis before and during the early phase of ascites formation. *Gut* 1983;24:761-6.
168. Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis* 1994;14:23-34.
169. Bernardi M, Fornale L, Di Marco C, Trevisani F, Baraldini M, Gasbarrini A i sur. Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: a reappraisal based on posture induced changes in hemodynamics. *J Hepatol* 1995;22:310-18.
170. Bernardi M, De Palma R, Trevisani F, Tame MR, Ciancaglini GC, Pesa O i sur. Renal function and effective β -blockade in cirrhosis with ascites. Relationship with baseline sympathoadrenergic tone. *J Hepatol* 1989;8:279-86.

171. Bernardi M, Gulberg V, Colantoni A, Trevisani F, Gasbarrini A, Gerbes AL. Plasma endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis; relationship with systemic hemodynamics, renal function and neurohumoral systems. *J Hepatol* 1996;24:161-8.
172. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, Maggiore O, Pesciullesi E, Cappelli G i sur. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993;104:588-94.
173. Nicholls KM, Shapiro MD, Kluge R, Chung HM, Bichet DG, Schrier RW. Sodium excretion in advanced cirrhosis: effect of expansion of central blood volume and suppression of plasma aldosterone. *Hepatology*; 1986;6:235-38.
174. Asbert M, Gines A, Gines P, Jimenez W, Claria J, Salo J i sur. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1485-91.
175. Fernandez-Rodriguez C, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Andrade A, Rodriguez-Martinez D. Atrial natriuretic factor in cirrhosis: relationship of renal function and hemodynamic changes. *J Hepatol* 1994;21:211-16.
176. Pidlich J, Muller C, Hartter E, Renner F, Klepetko W, Micholic J, Woloszczuk W. Human atrial natriuretic factor (hANF) in liver cirrhosis. *Acta Med Austriaca* 1987; 14:125-9.
177. Rector WG Jr, Adair O, Hossack KF, Rainguet S. Atrial volume in cirrhosis: relationship to blood volume and plasma concentration of atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1990;99:766-70.
178. Tesar V, Horky K, Petryl J, Kozakova M, Gregorova I, Brodanova M i sur. Atrial natriuretic factor in liver cirrhosis-the influence of volume expansion. *Horm Metabol Res* 1989;21:519-22.
179. Panos MZ, Anderson JV, Payne N, Langley P, Slater JD, Rees L, Williams R. Plasma atrial natriuretic peptide and renin-aldosterone in patients with cirrhosis and ascites: basal levels, changes during daily activity and nocturnal diuresis. *Hepatology* 1992;16:82-8.
180. Shenker Y, Sider RS, Ostafin EA, Grekin RJ. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and patients with oedema. *J Clin Invest* 1985;76:1684-7.
181. Wong F, Liu P, Allidina Y, Blendis L. Pattern of sodium handling and its consequences in patients with preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;108:1820-7.
182. La Villa G, Salmeron JM, Arroyo V, Bosch J, Gines P, Garcia-Pagan JC i sur. Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102:2114-19.
183. Legault L, Warner LC, Leung WM, Logan AG, Blendis LM, Skorecki KL. Assessment of atrial natriuretic peptide resistance in cirrhosis with head-out water immersion and atrial natriuretic peptide infusion. *Can J Physiol Pharmacol* 1993;71:157-64.
184. Fyhrquist F, Totterman KJ, Tikkanen I. Infusion of atrial natriuretic peptide in liver cirrhosis with ascites. *Lancet* 1985;2:1439. Letter.
185. Brabant G, Juppner H, Kircgner M, Boker K, Schmidt FW, Hesch RD. Human atrial natriuretic peptide (ANP) for the treatment of patients with liver cirrhosis and ascites. *Klin Wochenschr* 1986;64(suppl 6):108-11.
186. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Capozza L, Mainardi L. Renal response to atrial natriuretic peptide in patients with advanced liver cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:21-6.
187. Laffi G, Pinzani M, Meacci E, La Villa G, Renzi D, Baldi E i sur. Renal hemodynamic and natriuretic effects of human atrial natriuretic factor infusion in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1989;96:167-77.
188. Gines P, Tito L, Arroyo V, Llach J, Salmeron JM, Gines A i sur. Renal insensitivity to atrial natriuretic peptide in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1992;102:280-6.
189. Angeli P, Jimenez W, Arroyo V, Mackenzie HS, Zhang PL, Claria J i sur. Renal effects of natriuretic peptide receptor blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1994;20:948-54.
190. Epstein M, Loutzenhiser R, Norsk P, Atlas S. Relationship between plasma ANP responsiveness and renal sodium handling and hormones in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Nephrol* 1989;9:133-43.

191. Abraham WT, Lauwaards ME, Pena RL, Schrier RW. Reversal of atrial natriuretic peptide resistance by increasing distal tubular sodium delivery in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:737-43.
192. La Villa G, Riccardi D, Lazzeri C, Casini Raggi V, Dello Sbarba A, Tosti Guerra C i sur. Blunted natriuretic response to low dose brain natriuretic peptide infusion in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1995;22:1745-50.
193. Francetić I. Diuretici. U: Vrhovac B i sur. ur. Kliničko ispitivanje lijekova. Zagreb: Školska knjiga; 1984. str. 309-26.
194. Gauthier A, Levy VG, Quinton A, Michel H, Rueff B, Descos L i sur. Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomised study. *Gut* 1986;27:705-9.
195. Sugano S, Kawafune T, Okajima T, Ishii K, Watanabe M, Takamura N. Chronic splanchnic hemodynamic effects of spironolactone with unrestricted sodium diet in patients with compensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:893-7.
196. Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, Pinzani M, Harley H, Reynolds T, Zisper RD. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology* 1987;92:1859-63.
197. Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, De Toni R, Merkel C, Gatta A. Variability of atrial natriuretic peptide plasma levels in ascitic cirrhotics: pathophysiological and clinical implications. *Hepatology* 1992;16:1389-94.
198. Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jimenez W, Gines P i sur. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614-20.
199. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: importance of peripheral oedema. *Gastroenterology* 1986;90:1827-33.
200. Gines P, Arroyo V, Rodes J. Current guidelines for pharmacotherapy of ascites associated with cirrhosis. *Drugs* 1992;43:316-32.
201. Gines P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera F i sur. Comparison between paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of randomised study. *Gastroenterology* 1987;93:234-41.
202. Sungaila I, Bartle WR, Walker SE, DeAngelis C, Uetrecht J, Pappas C, Vidins E. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1992;102:1680-5.
203. Quintero E, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Bory F, Planas R i sur. Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *Lancet* 1985;i:611-27.
204. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S i sur. Repeated paracentesis and iv albumin infusion to treat tense ascites in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102-8.
205. Sola R, Vila MC, Andreu M, Oliver MI, Coll S, Gana J i sur. Total paracentesis with dextran-40 vs diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994;20:282-8.
206. Simon DM, Ross McCain J, Bonkovsky HL, Wells JO, Hartle DK, Galambos JT. Effects of therapeutic paracentesis on systemic and hepatic hemodynamics, and on renal and hormonal function. *Hepatology* 1987;7:423-9.
207. Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, Chamvers J, Anderson J, Gimson A i sur. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990;11:662-7.
208. Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lamburghi C i sur. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709-19.
209. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Feu F, Jimenez W, Gines A i sur. Beneficial effects of intravenous albumin infusion on the hemodynamic and humoral changes after total paracentesis. *Hepatology* 1995;22:753-8.

210. Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P. Randomized comparative study of haemaccel vs albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991;13:707-13.
211. Planas R, Gines P, Arroyo V, Llach J, Panes J, Vargas V i sur. Dextran-70 vs albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. *Gastroenterology* 1990;99:1736-45.
212. Gines A, Planas R, Angeli P, Guarner C, Salerno F, Gines P i sur. Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites by LeVeen shunt with titanium tip. Comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 1995;22:124-31.
213. Leberer D, Giuily N, Haden A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T i sur. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135-44.
214. Sola R, Andreu M, Coll S, Vila MC, Oliver MI, Arroyo V. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: results of a randomized study. *Hepatology* 1995;21:340-4.
215. Salerno F, Badalamenti S, Moser P, Lorenzano E, Incerti P, Dioguardi N. Atrial natriuretic factor in cirrhotic patients with tense ascites. *Gastroenterology* 1990;98:1063-70.
216. Peltekian KM, Wong F, Liu PP, Logan AG, Sherman M, Blendis LM. Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic resistant ascites. *Am J Gastroenterol* 1997;92:394-9.
217. Vila MC, Sola R, Molina L, Andreu M, Coll S, Gana J i sur. Hemodynamic changes in patients developing effective hypovolemia after total paracentesis. *J Hepatol* 1998;28:639-45.
218. Altman C, Bernard B, Roulot D, Vitte RL, Ink O. Randomized comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:5-10.
219. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;109:1917-25.
220. Pietrangelo A, Panduro A, Chowdhury JR, Shafritz DA. Albumin gene expression is down-regulated by albumin or macromolecule infusion in the rat. *J Clin Invest* 1992;89:1755-60.
221. World Medical Organization. Declaration of Helsinki. *BMJ* 1996;313:1448-9.
222. Light RW. Pleural diseases. Philadelphia (PA): Lea and Febinger; 1983. str. 269.
223. Burtis CA, Ashwood ER. Tests of renal function. U: Tietz textbook of clinical chemistry. 2. izdanje. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1994. str. 1440-1522.
224. Whelton A, Watson A. Nitrogen metabolites and renal function. U: Tietz textbook of clinical chemistry. 2. izdanje. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1994. str. 1561-3.
225. Rodriguez AA. Hemodynamics. ICU card. 1. izdanje. Mexico City: Rodram Corp; 1994. str. 1-2.
226. Pinto PC, Amerian J, Reynolds TB. Large volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: its effect on intravascular volume. *Hepatology* 1988;8:207-10.
227. Trevisani F, Bernardi M, De Palma R, Pancione L, Capani F, Baraldini M i sur. Circadian variation in renal sodium and potassium handling in cirrhosis. The role of aldosterone, cortisol, sympathoadrenergic tone, and intratubular factors. *Gastroenterology* 1989;96:1187-98.
228. Collett D. Modelling survival data in medical research. London: Chapman&Hall; 1994.
229. McClave JT, Dietrich FH II. Statistics. 4. izdanje. London: Collier Macmillan Publishers; 1988.
230. Wolf S. Part IV Placebos: problems and pitfalls. *Clin Pharm Ther* 1962;3:254-7.
231. Maher JJ. Alcoholic liver disease. U: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH ur. Sleisenger&Fordtran's gastrointestinal and liver diseases. 6. izdanje. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1998. str. 1199.
232. Degoricija V, Šefer S, Zjačić-Rotkvić V, Troskot B, Vrhovac B, Anić S. Therapeutical impact of the attitude and new knowledge about disease: a questionnaire study. *Acta Clin Croat* 2003; 402:105-114.

233. Schroer K, Irle K. The secret of the Vitruvian man. Leonardo 2002 on line [citirano 20. travnja 2002.]; <http://www.leonardo2002.de/ehome/egeheim/egeheim.html>.
234. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Heath CW Jr, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-age and elderly US adults. *N Eng J Med* 1997;337:1705-14.
235. Jaffe JH. The concepts of dependence historical reflections. *Alcohol Health&Research World* 1993;17:188-9.
236. Begleitner H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 1984;225:493-6.
237. Arroyo V, Gines A, Salo J. A European survey on the treatment of ascites in cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21:667-72.
238. Ascione A, Burroughs AK. Paracentesis for ascites in cirrhotic patients. *Gastroenterol Int* 1990;3:120-3.
239. Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227-42.
240. Borčić B, Kuzman M. Hrvatsko pučanstvo. U: Borčić B, Kuzman M ur. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 1999. godinu, Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2000. str. 29.
241. International classification of diseases and related health problems. 10th edition, vol 1. Geneva: World Health Organization; 1992.
242. Magliocchetti N, Torchio P, Corrao G, Arico S, Favilli S. Prognostic factors for long-term survival in cirrhotic patients after the first episode of liver decompensation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:38-46.
243. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
244. Arroyo V, Cardenas A, Bataller R. Ascites. Spontani bakterijski peritonitis. U: Vucelić B i sur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 1307-8.
245. Arroyo V, Cardenas A, Bataller R. Bubrežne komplikacije jetrene bolesti. U: Vucelić B i sur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 1294-99.
246. Vucelić B, Hrstić I. Ciroza jetre. U: Vucelić B i sur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 1279.
247. Guardiola J, Baliellias C, Xiol X, Fernandez-Esparrach G, Gines P, Ventura P, Vasquez S. External Validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2374-8.
248. Freeman RB, Rohrer RJ, Katz E, Lewis WD, Jenkins R, Cosimi AB i sur. Preliminary results of a liver allocation plan using a continous medical severity score that de-emphasizes waiting time. *Liver Transpl* 2001;7:173-8.
249. Fernadez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, Zriz J, Quinto L, Ventura PJ i sur. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
250. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to Meld. *Hepatology* 2001;33:473-5.
251. Guardiola J, Xiol X, Escriba JM, Castellvi JM, Castellote J, Baliellias C i sur. Prognosis assessment of cirrhotic patients with refractory ascites treated with a peritoneovenous shunt. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2097-102.
252. van Ijperen M, Bambha KM, Malinchoc M, Kremers WK, Kim WR, Wiesner RH, Kamath PS. Model for end-stage liver disease (MELD) predicts survival in patients with variceal bleeding. *J Hepatol* 2003;38 (supl 2):73.
253. Korner T, Kropf J, Kosche B, Kristahl H, Jaspersen D, Gressner AM. Improvment of prognostic power of the Child-Pugh classification of liver cirrhosis by hyaluronan. *J Hepatol* 2003;39:947-53.
254. Christensen E. Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role. *J Hepatol* 1997;26:1414-24.

255. Sugimura T, Tsuji Y, Sakamoto M, Kotoh K, Fikutomie T, Skai H i sur. Long-term prognosis and prognostic factors of liver cirrhosis in the 1980s. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:154-61.
256. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Rank J, terBorg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
257. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A i sur. MELD score is better than Child-Pugh score predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2002;36:494-500.
258. Ozdogan O, Guevera M, Gines P, Alessandria C, Restuccia T, de las Heras D i sur. Predictive factors and outcome of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Relevance of serum sodium concentration. *J Hepatol* 2003;38 (suppl2):66.
259. Moller S, Norgaard A, Henriksen JH, Bendtsen F. Hemodynamic and humoral effects of posture in patients with cirrhosis and controls. *J Hepatol* 2003;38 (suppl 2):64.
260. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38 (suppl 1):S60-S89.
261. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264-72.
262. Pump B, Talleruphuus U, Christensen NJ, Warberg J, Norsk P. Effects of supine, prone, and lateral positions on cardiovascular and renal variables in humans. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2002;283:R174-R180.
263. Runyon BA, Van Epps DE. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1986;6:396-9.
264. Runyon BA, Mainor R, Antillon R, Montano A. Effects of diuresis versus therapeutic paracentesis on ascitic fluid opsonic activity and serum complement. *Gastroenterology* 1989;97:158-62.
265. Sanyal J, Genning C, Reddy RK, Wong F, Kowdley K, McCashland T i sur. The North American study of treatment for refractory ascites (NASTRA). *Gastroenterology* 2002;122:A643.
266. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Ruiz del Arbol L i sur. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-47.
267. Rothschild M, Oratz M, Evans C. Alterations in albumin metabolism after serum and albumin infusions. *J Clin Inves* 1964;43:1874-80.
268. Wilkinson P, Sherlock S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. *Lancet* 1962;2:1125-9.
269. Epstein M. Renal function in liver disease. U: Epstein M ur. *The Kidney in liver disease*. 4. izdanje. Philadelphia (PA): Hanley and Belfus, Inc; 1996. str. 188-93.
270. Sabljari-Matovinović M. Poremećaji prometa soli i vode i nastanak ascitesa. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija*. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 941-3.
271. Sabljari-Matovinović M. Reninski-angiotenzinski-aldosteronski sustav u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre (doktorska dizertacija). Zagreb: Medicinski fakultet; 1987. str. 165-169.
272. Siringo S, Virgillito C, Patane C, Amico RD, Aliffi A, Raspagliesi M i sur. Intrarenal hemodynamics in cirrhotic patients with refractory ascites after large-volume paracentesis with i.v. albumin infusion. *J of Hepatol* 2003;38 (suppl 2):70.
273. Levy M. Atrial natriuretic peptide: renal effects in cirrhosis of the liver. *Semin Nephrol* 1997;17:520-9.
274. Field MJ, Giebisch GJ. Hormonal control of renal potassium excretion. *Kidney Int* 1985;27:379-87.
275. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206-10.

13. PRILOZI

13.1. Tablica normalnih vrijednosti laboratorijskih pokazatelja

SE		< 15 mm/3.6 ks
CRP		< 12 mg/L
E	m	4.4 – 5.4 x 10 ¹² /L
	ž	3.8 – 4.9 x 10 ¹² /L
Hb	m	138 – 175 g/L
	ž	119 – 157 g/L

PV		70–130% (Quick)
----	--	-----------------

AST	m	11-38 J/L 30 °C
	ž	8-30 J/L 30 °C
ALT	m	12-48 J/L 30 °C
	ž	10-36 J/L 30 °C
LDH		≤460 J/L 30 °C

Ureja		2.5–6.4 mmol/L
> 60 god.		3.8–8.3 mmol/L
Kreatinin		35–115 μmol/L

Glukoza u krvi		4.1–6.1 mmol/L
Amonijak u krvi		10–47 μmol/L

Proteini		60–75 g/L
Albumin		34.2–49.5 g/L
Globulin		8.7–14.6 g/L

pH	m	7.35 – 7.45
	ž	7.37 – 7.42
pCO ₂	m	4.77 – 6.20 kPa
	ž	4.33 – 5.83 kPa
pO ₂		10,6 – 12.8 kPa

Urin: Specifična težina		1015 – 1025
pH		kisel
bjelančevine		negativne
šećer		negativan
aceton		negativan
bilirubin		negativan

Htc	m	0.41 – 0.53 l
	ž	0.35 – 0.47 l
MCV		82 – 97 fL
L		3.4 – 9.7 x 10 ⁹ /L
T		150 – 400 x 10 ⁹ /L

Fibrinogen		1.8–3.5 g/L
------------	--	-------------

AF	m	60–142 J/L 30 °C
	ž	64–153 J/L 30 °C
γGT	m	8–38 J/L 30 °C
	ž	5–25 J/L 30 °C
Bilirubin		5.1–20.5 μmol/L

Kalij		3.6–5.0 mmol/L
Natrij		135–145 mmol/L
Klorid		101–111 mmol/L
Kalcij		2.25–2,75 mmol/L

Amilaza u krvi		< 100 J/L 30 °C
Amilaza u urinu		< 450 J/L 30 °C

KOT	ležeći	21±2 mmHg
	ambulantni	25±2 mmHg

BE	m	2.4±2.3 mmol/L
	ž	3.3±1.2 mmol/L
Bikarb.	m	25.7±2.0 mmol/L
	ž	24.8±2.8 mmol/L

urobilinogen		< 16
E		2 – 3
L		< 5
Bakterije		nema

Hemokultura	sterilna
Urinokultura	sterilna
Ascites bakteriološki	sterilan
Citološki	miješani tip izljeva, bez malignih stanica
Ascites:	$L \leq 250/L$
relativna gustoća	≤ 1015

proteini	$\leq 30 \text{ g/L}$
alfa amilaza	$\leq 100 \text{ J/L } 30^\circ\text{C}$
glukoza	$\leq 5.0 \text{ mmol/L}$
LDH	$\leq 460 \text{ J/L } 30^\circ\text{C}$
pH	≥ 7.15

Fiziološke vrijednosti klirensa kreatinina za žene i muškarce ovisno o godinama:^{223,224}

Godine	m	≅	ž	≅	
20 – 30	88 – 146	117	81 – 134	107	
30 – 40	82 - 140	110	75 – 128	102	
40 – 50	75 – 133	104	69 – 122	96	
50 – 60	68 – 126	97	64 – 116	90	
60 – 70	61 – 120	90	58 – 110	84	
70 – 80	55 – 113	84	52 – 105	78	ml/min
Klirens kreatinina		muškarci	117±20 ml/min		
		žene	108±20 ml/min		
Osmolalnost seruma		278–298	mOsm/kg~283 mOsm/kg		
≥ 60 godina		280–301	mOsm/kg		
Osmolalnost urina		50–1200	mOsm/kg		
Osmolalni klirens		2	ml/min		
Klirens čiste vode		0.41–1.66	ml/min		
Negativan klirens čiste vode					
Biuret		0	g/L		
Natrij u 24 satnom urinu		40–220	mmol/L		
Kalij u 24 satnom urinu		25–150	mmol/L		
Na/K omjer u urinu		≥ 1			
Frakcija ekstrakcije natrija		≤ 1	%		
Reninska aktivnost plazme		0.2–2.8	ng/ml/sat		
Aldosteron u plazmi		ležeći 46–415	pmol/L		
		stojeći 138-1246	pmol/L (prehrana: 120-150 mEq soli/dan)		
Atrijski natriuretički peptid		≤ 43	pg/ml		

13.2. Tablica normalnih vrijednosti kliničkih pokazatelja

Sistolički krvni tlak	100–165	mm Hg ≈ 132.5 mm Hg
Dijastolički krvni tlak	60–95	mmHg ≈ 77.5 mmHg
Srednji arterijski tlak	73.3–118.3	mm Hg ≈ 95.8 mmHg
Srčana frekvencija	50– 100	otkucaja u minuti
Frekvencija disanja	12–18	udaha u minuti
Tjelesna temperatura	35.6–37.0	°C

13.3. Popis upotrebljenih kratica

ACE	→	angiotenzin konvertirajući anzim	(angiotensin-converting enzyme)
ADH	→	antidiuretski hormon	
ALDO	→	plazmatska koncentracija aldosterona	
ALT	→	alanin transaminaza	
ANP	→	atrijski natriuretički peptid	(atrial natriuretic peptide)
ANP/ALDO	→	omjer atrijskog natrijuretskog peptida i aldosterona u plazmi	
ANP/RAP	→	omjer atrijskog natrijuretskog peptida i reninske aktivnosti plazme	
AST	→	aspartat transaminaza	
ATP	→	adenozin trifosfat	
BNP	→	moždani natriuretski peptid	(brain natriuretic peptide)
BUN	→	frakcija nitrogena u ukupnoj ureji	(blood urea nitrogen)
°C	→	stupnjeva Celzijusa	
cAMP	→	ciklički adenzin monofosfat	
cGMP	→	ciklički gvanozin monofosfat	
cm	→	centimetar	
CNP	→	C tip natriuretski peptid	(C-type natriuretic peptide)
CVT	→	centralni venski tlak	
EDTA-K ₃	→	etilen diaminotetraoctena kiselina	
γGT	→	gama glutamil transpeptidaza	
g	→	gram	
GTP	→	gvanozin trifosfat	
HSD	→	iskreno značajna razlika	(honestly significant difference)
INR	→	internacionalan normaliziran omjer	(international normalized ratio)
ITT	→	idealna tjelesna težina	
kg	→	kilogram	
KOT	→	koloidno osmotski tlak plazme	
L	→	litra	
LDH	→	laktat dehidrogenaza	
MAP	→	srednji arterijski tlak	(mean arterial pressure)
MELD	→	ocjena ljestvica stadija jetrene bolesti	(model end stage liver disease)
mEq	→	miliekvivalent	
mg	→	miligram	
min	→	minuta	
min/med/max	→	medijan s pripadajućim rasponom	
μgr	→	mikrogram	
μmol	→	mikromol	
ml	→	mililitar	
ml/min	→	mililitar u minuti	
mm Hg	→	milimetar žive	
mmol	→	milimol	
mmol/min	→	milimol u minuti	
mOsm	→	miliosmol	
mRNA	→	glasnička ribonukleinska kiselina	(messenger ribonucleic acid)
ηgr	→	nanogram	
ηg/ml/h	→	nanogram u mililitru na sat	

Na/K	→	natrij-kalij omjer
NO	→	dušikov oksid
PELD	→	ocjenska ljestvica stadija jetrene bolesti (pediatric end stage liver disease)
pg	→	pikogram
pmol	→	pikomol
RAA	→	renin-angiotenzin-aldosteron sustav
RAP	→	reninska aktivnost plazme
SV±SD	→	srednja vrijednost i standardna devijacija
SŽS	→	središnji živčani sustav
TT	→	tjelesna težina
TIPS	→	transjugularna intrahepatička portosistemna premosnica
UNOS	→	zajednička transplantacijska mreža (united network for organ sharing)

13.4. Popis upotrebljenih formula

Srednji arterijski tlak

$$MAP = \frac{ST + 2DT}{3} \quad (mmHg) \quad (1)$$

MAP	=	mean arterial pressure = srednji arterijski tlak	mmHg
ST	=	sistolički tlak	mmHg
DT	=	dijastolički tlak	mmHg ²²⁵

Idealna tjelesna težina za bolesnike s ascitesom i/ili edemima po Lorenzu²²⁶

$$ITT = (TV - 100) - \frac{TV - 150}{4} \quad (kg) \quad (2)$$

ITT	=	idealna tjelesna težina	kg
TV	=	tjelesna visina	cm ²²⁶

Suvišak tjelesne težine

$$STT = TT - ITT \quad (kg) \quad (3)$$

STT	=	suvišak tjelesne težine	kg
TT	=	tjelesna težina	kg
ITT	=	idealna tjelesna težina	kg

Koloidno osmotski tlak plazme

$$KOT = \frac{\text{albu min} \times 5,5 + \text{globulin} \times 1,4}{10} \quad (mmHg) \quad (4)$$

KOT	=	koloidno osmotski tlak plazme	mmHg
albumin	=	koncentracija albumina u plazmi	g/l
globulin	=	koncentracija globulina u plazmi	g/l ²²⁵

Klirens kreatinina

$$KK = \frac{U_{KR} \times V_U}{S_{KR}} \quad (ml / min) \quad (5)$$

KK	=	klirens kreatinina	ml/min
U_{KR}	=	koncentracija kreatinina u 24 - satnom urinu	$\mu\text{mol/l}$
S_{KR}	=	koncentracija kreatinina u serumu	$\mu\text{mol/l}$
V_U	=	volumen urina/ 24 sata	ml/min ^{223,224}

Osmolalni klirens

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V_U}{P_{osm}} \quad (ml / min) \quad (6)$$

C_{Osm}	=	Osmolalni klirens	ml/min
U_{Osm}	=	osmolalnost urina	mOsm/kgH ₂ O
P_{Osm}	=	osmolalnost plazme	mOsm/kgH ₂ O
V_U	=	volumen urina	ml/min ²²³

Klirens čiste vode

$$C_{H_2O} = V_U - C_{Osm} \quad (ml/min) \quad (7)$$

C_{H_2O}	=	klirens čiste vode	ml/min
V_U	=	volumen urina	ml/min
C_{Osm}	=	osmolalni klirens	ml/min ²²³

Negativan klirens čiste vode

$$T_{H_2O} = C_{Osm} - V_U \quad (ml/min) \quad (8)$$

T_{H_2O}	=	negativni klirens čiste vode	ml/min
C_{Osm}	=	osmolalni klirens	ml/min
V_U	=	volumen urina	ml/min ²²³

Količina filtriranog natrija

$$F_{Na} = KK \times S_{Na} \quad (mmol/min) \quad (9)$$

F_{Na}	=	količina glomerulima filtriranog natrija	mmol/min
KK	=	klirens kreatinina	ml/min
S_{Na}	=	serumska koncentracija natrija	mmol/ml ²²⁷

Količina filtriranog kalija

$$F_K = KK \times S_K \quad (mmol/min) \quad (10)$$

F_K	=	količina glomerulima filtriranog kalija	mmol/min
KK	=	klirens kreatinina	ml/min
S_K	=	serumska koncentracija kalija	mmol/ml ²²⁷

Natrij izlučen urinom

$$U_{Na} V = U_{Na} \times V_U \quad (mmol/min) \quad (11)$$

$U_{Na} V$	=	količina natrija izlučenog urinom	mmol/min
U_{Na}	=	koncentracija natrija u urinu	mmol/ml
V_U	=	volumen urina u minuti	ml/min ²²⁷

Kalij izlučen urinom

$$U_K V = U_K \times V_U \quad (mmol/min) \quad (12)$$

$U_K V$	=	količina kalija izlučenog urinom	mmol/min
U_K	=	koncentracija kalija u urinu	mmol/ml
V_U	=	volumen urina u minuti	ml/min ²²⁷

Omjer natrija i kalija izlučenog urinom

$$Na_U / K_U \text{ omjer} = \frac{U_{Na} V}{U_K V} \quad (13)$$

Na_U / K_U omjer	=	omjer natrija i kalija izlučenog urinom	
$U_{Na} V$	=	količina natrija izlučenog urinom	mmol/min
$U_K V$	=	količina kalija izlučenog urinom	mmol/min ²²⁷

Frakcija ekstrakcije natrija

$$FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times S_{kr}}{S_{Na} \times U_{kr}} \times 100 \quad (\%) \quad (14)$$

FE_{Na}	=	frakcija ekstrakcije natrija	%
U_{Na}	=	koncentracija natrija u 24-satnom urinu	mmol/l
U_{KR}	=	koncentracija kreatinina u 24-satnom urinu	μ mol/l
S_{Na}	=	koncentracija natrija u serumu	mmol/l
S_{KR}	=	koncentracija kreatinina u serumu	μ mol/l ²²³

Učinak aldosterona na distalni kanalić nefrona

$$ALDOUC = \left(ALDO \times \frac{U_{Na} V}{U_K V} \right)^{-1} \times 100 \quad (15)$$

$ALDOUC$	=	učinak aldosterona na distalni kanalić nefrona	
$ALDO$	=	plazmatska koncentracija aldosterona	pg/ml
$U_{Na} V$	=	količina natrija izlučenog urinom	mmol/min
$U_K V$	=	količina kalija izlučenog urinom	mmol/min ²²⁷

Doprinos aldosterona kaliurezi

$$ALDODO = \frac{U_K V}{U_{Na+K} V} \quad (16)$$

$ALDODO$	=	doprinos aldosterona kaliurezi	
$U_K V$	=	količina kalija izlučenog urinom	mmol/min
$U_{Na+K} V$	=	količina natrija i kalija izlučenog urinom	mmol/min ²²⁷

Omjer atrijskog natriuretičkog peptida i aldosterona

$$ANP/ALDO = \frac{ANP}{ALDO} \quad (17)$$

ANP/ALDO	=	omjer atrijskog natriuretičkog peptida i aldosterona	
ANP	=	atrijski natriuretički peptid	pg/ml
ALDO	=	aldosteron u plazmi	pg/ml ³⁸

Dnevna bilanca natrija prvog dana pokusa

$$DBNa_{1D} = [Na(in) + Na(inf)] - [Na(u) + Na(asc) + 10] \quad (18)$$

DBNa _{1D}	=	dnevna bilanca natrija prvog dana	mmol
Na (in)	=	dnevni unos natrija hranom	mmol
Na (inf)	=	unos natrija infuzijom	mmol
Na (u)	=	koncentracija natrija u 24-satnom urinu	mmol/l
Na (asc)	=	koncentracija natrija u ascitesu ≈ koncentracija natrija u serumu	
10	=	nevidljiv hlapljiv gubitak natrija	mmol/l ^{204,210}

Dnevna bilanca natrija

$$DBNa = Na(in) - [Na(u) + 10] \quad (19)$$

DBNa	=	dnevna bilanca natrija	mmol
Na (in)	=	dnevni unos natrija hranom	mmol
Na (u)	=	koncentracija natrija u 24-satnom urinu	mmol/l
10	=	nevidljiv hlapljiv gubitak natrija	mmol/l ^{204,210}

Ukupna bilanca natrija

$$UBNa = \sum DBNa_{1-6 \text{ DAN}} \quad (20)$$

UBNa	=	ukupna bilanca natrija tijekom studije	mmol
$\sum DBNa_{1-6 \text{ DAN}}$	=	zbroj dnevnih bilanci natrija tijekom šest dana	mmol

13.5. Popis slika

Slika 3.2–1. Kinetska koncepcija održavanja ravnoteže soli u tijelu.	16
Slika 3.2–2. Hidrodinamički model održavanja ravnoteže soli u tijelu.	17
Slika 3.3–1. Renin-angiotenzin-aldosteron sustav.	18
Slika 3.4–1. Transport vode i elektrolita glomerularnim filtratom duž nefrona.	21
Slika 3.4–2. Kontrola lučenja aldosterona i njegov učinak na epitelne stanice duž nefrona.	22
Slika 3.6–1. Fiziološki endokrinološki, bubrežni i hemodinamski učinci atrijskog natriuretičkog peptida.	25
Slika 3.6–2. Reapsorpcija natrija i učinka ANP-a u epitelnim stanicama medularnog dijela sabirnog kanalića.	27
Slika 4.1–1. Dnevni ritam RAP-a uz dijetu sa 150 mEq natrija u hrani dnevno.	29
Slika 4.5–1. Promijene vrijednosti ANP-a, RAP-a i plazmatske koncentracije aldosterona (ALDO) nakon paracenteze.	40
Slika 4.5–2. Vrijednosti RAP-a, plazmatske koncentracije aldosterona i ANP-a tijekom i nakon paracenteze.	41
Slika 6.1–1. Bolesnici i Plan jednostruko slijepog, kontroliranog, randomiziranog, kliničkog terapijskog pokusa Racionalno liječenje ascitesa u cirozi jetre.	47
Slika 7.2–1. Analiza učestalosti uzroka smrti 27 bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti.	59
Slika 7.2–2. Kaplan-Meier krivulja kumulativne proporcije preživljenja nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti.	60
Slika 7.2–3. Kaplan-Meier krivulja kumulativne proporcije preživljenja nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti.	60
Slika 7.6–1. RAP tijekom šest dana studije.	74
Slika 7.6–2. Plazmatska koncentracija aldosterona tijekom šest dana studije.	76
Slika 7.6–3. ANP u plazmi tijekom šest dana studije.	77
Slika 7.6–4. RAP tijekom studije.	79
Slika 7.6–5. Aldosteron u plazmi tijekom studije.	79
Slika 7.6–6. ANP tijekom studije.	80
Slika 7.6–7. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona.	81
Slika 7.6–8. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona.	82
Slika 7.6–9. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona.	82
Slika 7.6–10. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona.	83
Slika 7.6–11. Povezanost između RAP i plazmatske koncentracije aldosterona.	83
Slika 7.6–12. Povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina.	85
Slika 7.6–13. Povezanost između srednjeg arterijskog tlaka i klirensa kreatinina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid.	86
Slika 7.6–14. Povezanost između RAP i klirensa kreatinina.	86
Slika 7.6–15. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i klirensa kreatinina za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid.	87
Slika 7.6–16. Volumen urina tijekom studije.	88
Slika 7.6–17. Povezanost između RAP i volumena urina.	89
Slika 7.6–18. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i volumena urina.	90
Slika 7.6–19. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i volumena urina za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina.	90
Slika 7.6–20. Osmolalni klirens tijekom studije.	91
Slika 7.6–21. Povezanost između RAP i osmolalnog klirensa za skupinu kretanje-paracenteza/furosemid.	92
Slika 7.6–22. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i osmolalnog klirensa.	92
Slika 7.6–23. Klirens čiste vode tijekom studije.	93
Slika 7.6–24. Bazalne vrijednosti količine filtriranog natrija, natrija izlučenog urinom i frakcije ekstrakcije natrija prvog dana studije.	95
Slika 7.6–25. Količina filtriranog natrija i natrij izlučen urinom prvog, trećeg i šestog dana studije.	95
Slika 7.6–26. Povezanost između količine filtriranog natrija i natrija izlučenog urinom.	96

Slika 7.6–27. Povezanost između natrija izlučenog urinom i volumena urina za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina.	97
Slika 7.6–28. Povezanost između natrija izlučenog urinom i volumena urina.	97
Slika 7.6–29. Povezanost između natrija izlučenog urinom i volumena urina za skupinu kretanje-paracenteza/fursemid.	98
Slika 7.6–30. Količina filtriranog kalija, kalij izlučen urinom i omjer natrija i kalija izlučenog urinom prvog, trećeg i šestog dana studije.	98
Slika 7.6–31. Povezanost između kalija izlučenog urinom i volumena urina.	99
Slika 7.6–32. Povezanost između natrija i kalija izlučenog urinom za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina.	99
Slika 7.6–33. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i natrija izlučenog urinom za skupinu kretanje-paracenteza/fursemid.	101
Slika 7.6–34. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i doprinosa aldosterona kalijurezi za skupinu mirovanje-paracenteza-albumin/plazma/želatina.	102
Slika 7.6–35. Povezanost između plazmatske koncentracije aldosterona i doprinosa aldosterona kalijurezi.	102
Slika 7.6–36. Povezanost između omjera ANP-a i aldosterona u plazmi i natrija izlučenog urinom za skupinu kretanje-paracenteza/fursemid.	103
Slika 7.7–1. Dnevna bilanca natrija prvog dana studije i ukupna bilanca natrija.	104
Slika 7.7–2. Dnevna bilanca natrija drugog, trećeg, četvrtog, petog i šestog dana studije.	105

13.6. Popis tablica

Tablica 2.1–1. Stratifikacija bolesnika sa cirozom jetre u transplantacijske skupine.	8
Tablica 2.2–1. Child-Pugh klasifikacija.	9
Tablica 2.3–1. Procjena vjerojatnosti preživljenja bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom.	11
Tablica 3.1–1. Tjelesni sadržaj i raspodjela vode i soli u zdravom organizmu	14
Tablica 4.3–1. Plazmatska razina ANP-a zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa cirozom jetre u kompenziranoj i dekompenziranoj fazi bolesti.	32
Tablica 6.1–1. Kriteriji za uključenje, neuključenje i isključenje iz kliničkog terapijskog pokusa Racionalno liječenje ascitesa u cirozi jetre.	46
Tablica 7.1–1. Bazalni epidemiološki i klinički pokazatelji za sve bolesnike i pet skupina bolesnika nakon randomizacije.	58
Tablica 7.2–1. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih epidemioloških pokazatelja za sve bolesnike nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti	61
Tablica 7.2–2. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih kliničkih pokazatelja za sve bolesnike nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti	61
Tablica 7.2–3. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije za sve bolesnike nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti	62
Tablica 7.2–4. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije za sve bolesnike nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti	62
Tablica 7.2–5. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih neurohumoralnih pokazatelja za sve bolesnike nakon 22 mjeseca praćenja ishoda bolesti	62
Tablica 7.3–1. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih epidemioloških pokazatelja za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	63
Tablica 7.3–2. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih kliničkih pokazatelja za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	63
Tablica 7.3–3. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	64
Tablica 7.3–4. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	64
Tablica 7.3–5. Rezultati univarijatne Coxove regresije laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije trećeg dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	65
Tablica 7.3–6. Rezultati univarijatne Coxove regresije laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije šestog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	65
Tablica 7.3–7. Rezultati univarijatne Coxove regresije laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije trećeg dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	66
Tablica 7.3–8. Rezultati univarijatne Coxove regresije laboratorijskih pokazatelja bubrežne funkcije šestog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	66
Tablica 7.4–1. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnih neurohumoralnih pokazatelja za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	67
Tablica 7.4–2. Rezultati univarijatne Coxove regresije bazalnog neurohumoralnog statusa za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	67
Tablica 7.4–3. Rezultati univarijatne Coxove regresije kontrolnih kliničkih i neurohumoralnih pokazatelja u šestom satu prvog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	68
Tablica 7.4–4. Rezultati univarijatne Coxove regresije kontrolnih kliničkih i neurohumoralnih pokazatelja drugog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	68
Tablica 7.4–5. Rezultati univarijatne Coxove regresije kontrolnih kliničkih i neurohumoralnih pokazatelja trećeg dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	69
Tablica 7.4–6. Rezultati univarijatne Coxove regresije kontrolnog neurohumoralnog statusa trećeg dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	69
Tablica 7.4–7. Rezultati univarijatne Coxove regresije kontrolnih kliničkih i neurohumoralnih pokazatelja šestog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	70
Tablica 7.4–8. Rezultati univarijatne Coxove regresije kontrolnog neurohumoralnog statusa šestog dana studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	70

Tablica 7.4–9. Pokazatelji s prognostičkom vrijednosti povećanog rizika smrti za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti bazalnim i kontrolnim mjerenjima	71
Tablica 7.5–1. Rezultati multivarijatne Coxove regresije bazalnih i kontrolnih pokazatelja tijekom studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti	72
Tablica 7.5–2. Rezultati Coxove regresije bazalnih i kontrolnih pokazatelja tijekom studije za sve bolesnike nakon 30 dana praćenja ishoda bolesti modelom stupanjske regresije	73
Tablica 7.6–1. RAP, plazmatska koncentracija aldosterona, ANP-a i omjer ANP/aldosteron u plazmi tijekom studije.	75
Tablica 7.6–2. RAP, plazmatska koncentracija aldosterona, ANP-a i omjer ANP/aldosteron u plazmi tijekom studije.	78
Tablica 7.6–3. Srednji arterijski tlak i laboratorijski pokazatelji bubrežne funkcije tijekom studije.	84
Tablica 7.6–4. Vrijednosti glomerulima filtriranog i urinom izlučenog natrija i kalija.	94
Tablica 7.6–5. Učinak aldosterona na distalni kanalić nefrona.	100
Tablica 7.7–1. Dnevna i ukupna bilanca natrija tijekom studije.	106
Tablica 7.8–1. Analiza komplikacija liječenja šestog dana studije.	107
Tablica 8.1–1. Upitnik i učestalost odgovora.	110

14. ŽIVOTOPIS

Vesna Degoricija rođena je 1958. godine, živi u Zagrebu, gdje je završila sve dosadašnje školovanje. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 1982. godine s prosječnom ocjenom 4,58. Godine 1983. obavila je pripravnički staž i položila stručni ispit. Od 1984. do 1986. godine radila je u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Godine 1987. i 1988. provela je kao sekundarac na Odjelu za dojenčad i malu djecu Bolnice za plućne bolesti i tuberkulozu djece i mladeži, Srebrnjak, Zagreb.

Godine 1988. započela je specijalizaciju iz Interne medicine u Kliničkoj bolnici Medicinskog i Stomatološkog fakulteta "Sestre milosrdnice", na Klinici za unutarnje bolesti. Specijalistički ispit položila je s ocjenom odličan 1993. godine. Od tada radi kao odjelni liječnik u Jedinici Intenzivne skrbi Zavoda za hitnu internu medicinu Klinike za unutarnje bolesti, a od 1996. godine i na Medicinskom fakultetu u Katedri za internu medicinu na mjestu asistenta.

Nakon završenog poslijediplomskog studija Klinička farmakologija s toksikologijom 1999. godine obranila je Magistarski rad Racionalno liječenje ascitesa u cirozi jetre i stekla akademski stupanj magistra znanosti iz znanstvenog područja biomedicine i zdravstva. Objavila je 40 radova u znanstvenim i stručnim publikacijama.

Član je Hrvatskog liječničkog zbora (1983), Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu (1993), gdje je obnašala funkciju dopredsjednik društva 1997-2002. godine, European Society of Intensive Care Medicine (1995), Hrvatskog društva internista (1996), Hrvatskog kardiološkog društva (1996.), European Cardiac Society (1996), Hrvatska liječnička komora (1997), Hrvatskog društva za hemostazu i trombozu (1998), European Association for the Study of the Liver (1999) i Hrvatskog društva za medicinsku edukaciju (1999).